

**FUNKTIONSTESTS ZUR
ÄTIOLOGISCHEN ABKLÄRUNG DES
HIRSUTISMUS
ERGEBNISSE UND WERTIGKEIT
(NACH LITERATURBERICHTEN)**

Anneliese Nießen

1974



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551922_0022

Aus der I. Medizinischen Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. Schwiegk

FUNKTIONSTESTS ZUR ÄTIOLOGISCHEN ABKLÄRUNG DES HIRSUTISMUS.
ERGEBNISSE UND WERTIGKEIT.
(NACH LITERATURBERICHTEN)

Inaugural-Dissertation

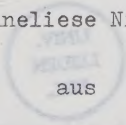
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät

der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Anneliese Nießen



aus

Wolfratshausen

Jahr

1974

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Karl

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Schwiegk

Dekan: Prof. Dr. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 11.6.1974



INHALTSVERZEICHNIS

A. EINLEITUNG

- 1) Definition des Begriffes Hirsutismus
- 2) Pathophysiologie des Hirsutismus
- 3) Klinisches Auftreten des Hirsutismus
 - a) "Androgener" Hirsutismus bei Erkrankungen der Nebennierenrinde
 - b) "Androgener" Hirsutismus bei Erkrankungen des Ovar
 - c) "Nicht-androgener" Hirsutismus
 - d) Sonderformen

B. HAUPTTEIL

I. Hormongruppen die der Differenzierung dienen

- 1) 17-Ketosteroide und deren Fraktionen
- 2) Testosteron und Epitestosteron
- 3) Pregnantriol, Pregnandiol, Pregnenolon

- 4) Östrogene, Progesteron, gonadotropes Hormon
- 5) 17-Hydroxysteroid

II. Funktionstests zur Differenzierung des Hirsutismus

- 1) Nebennierenrinden-Funktionstests:
 - a) Stimulationstests mit ACTH
 - b) Suppressionstests mit Dexamethason
- 2) Funktionstests des Ovar
 - a) Suppressionstests mit Östrogenen/Gestagenen
 - b) Stimulationstests mit Gonadotropinen

III. Spezielle Untersuchungen

- 1) Zur Problematik der 17-Ketosteroidbestimmung
- 2) Zur Problematik der Testosteronbestimmung
- 3) Verschiedene Einzeluntersuchungen
 - Venenkatheterisierung von Ovar und Nebenniere-
 - Bestimmung des ungebundenen Testosterons-
 - Androstandiol - Dihydrotestosteron - Antiandrogene -

C. ZUSAMMENFASSUNG

D. LITERATURNACHWEISE

A. EINLEITUNG

1) Definition des Begriffes Hirsutismus.

Hirsutismus ist einer jener Begriffe in der Medizin, der als Symptom einer Erkrankung nicht auf ein einzelnes Fachgebiet beschränkt ist, sondern sich gleichermaßen im Aufgabenbereich des Internisten, des Gynäkologen sowie des Dermatologen findet.

"Hirsutismus" wurde vom Wiener Symposium für Dermatologie im Jahre 1963 als eine "virile Anordnung der Behaarung der Frau" definiert (MEYER).

Das krankhaft gesteigerte Haarwachstum erstreckt sich dabei auf Körperregionen, die beim Mann physiologischerweise stark behaart sind: Die Schamhaargrenze verläuft rautenförmig zum Nabel hin, die Achsel- und Brustbehaarung ist vermehrt; außerdem kommt es zu einer verstärkten Bildung von Barthaaren, was von den Frauen als besonders störend empfunden wird.

Im Gegensatz dazu findet man bei der "Hypertrichose" einen am ganzen Körper vermehrten Haarwuchs. Es handelt sich dabei nur um eine konstitutionell bedingte Variante des normalen Haarwachstums.

Beim "Virilismus" hingegen liegt eine Störung im Hormonhaushalt der Frau vor. Hier treten zum Erscheinungsbild eines Hirsutismus weitere Symptome, die eine allgemeine Vermännlichung deutlich werden lassen: Man findet Clitorishypertrophie, die zu Penis-artigen Bildern führen kann, Minderentwicklung oder Rückbildung der Mammae, Änderung der weiblichen Fettverteilung vornehmlich an Hüften und Oberschenkeln sowie die Bildung maskuliner Muskelpartien an den Extremitäten.

2) Pathophysiologie des Hirsutismus

Mit dem Pubertätsalter treten die Unterschiede in der Behaarung zwischen Mann und Frau in zunehmendem Maße in Erscheinung. Zum Zeitpunkt des Funktionsbeginnes der Gonaden finden hormonelle Vorgänge statt, die für die beiden Geschlechter teils identisch, teils verschieden sind. Man besitzt bisher noch keine genauen Einblicke in diese Vorgänge, soviel steht aber bereits fest, daß man den für den Mann kennzeichnenden Haarwuchs als Folge einer normalen androgenen Aktivität der Testes anzusehen hat (GYÖRY).

Auch bei der hirsuten Frau werden Androgene für das vermehrte Haarwachstum verantwortlich gemacht, sei es daß eine im Übermaß vorhandene Menge an Androgenen, oder daß ein relativer Mangel an "anti-androgenen" Substanzen zu einem männlichen Behaarungstypus führt.

Drei verschiedene Impulse spielen in der Physiologie der Haarbildung eine Rolle: Impulse der Nebennierenrinde, der Gonaden und genetische Impulse. Die genetischen und die corticoidalen Faktoren sind bei beiden Geschlechtern von Wichtigkeit, der gonadale hingegen nur beim Mann. (VADASZ u. DEBRECZENI). Letzterer hat jedoch auch bei der hirsuten Frau eine wesentliche Bedeutung.

Der corticoidale Faktor bei der Entstehung eines Hirsutismus besteht in der vermehrten Bildung androgen wirksamer Substanzen durch die Nebennierenrinde. Hier werden die Androgene in ihren wesentlichsten Bauelementen synthetisiert und zwar - nach SOFFER u. DORFMAN - auf mindestens zwei Wegen: einmal direkt aus Cholesterin über Pregnenolon zu Dehydroepiandrosteron, zum anderen aber auch aus Vorstufen der Cortisolsynthese von 17-alpha-hydroxyprogesteron zu delta-4-androstendion und Androsteron und sogar aus Abbauprodukten des Cortison selbst. Als Bestätigung dieses Entstehungsortes kann der chemische Nachweis von biologisch aktiven Androgenen im Nebennierenvenenblut angesehen werden.

Bei gesunden Frauen gelang SHORT, BUSH und Mitarbeitern sowie ROMANOFF und Mitarbeitern der Nachweis von Androstendion, 11-beta-hydroxyandrostendion, Androsteron und Dehydroepiandrosteron im Nebennierenvenenblut. Auch bei hirsuten Frauen konnten androgen wirksame Hormongruppen extrahiert werden: KIRSCHNER u. JACOB bestimmten die Konzentration von Testosteron und Androstendion im Nebennierenvenenblut mit Hilfe von Venenkathetern.

Auch Short hatte bei einer virilen Frau im Nebennierenvenenblut einen erhöhten Androgenindex festgestellt: Das Produkt aus Konzentration und biologischer Aktivität des androgen wirksamen Hormons war erhöht.

Es besteht also die Möglichkeit, daß die Nebennierenrinde unter pathologischen Bedingungen - sei es infolge einer Hyperplasie oder eines Tumors - vermehrt Androgene bildet oder in größerem Umfang androgen wirksame Zwischenstufen der Steroidsynthese an das Blut abgibt. Dies kann bei der Frau einen Hirsutismus oder Virililismus bedingen.

Die gonadale Ursache eines Hirsutismus besteht in der Überproduktion von Androgenen durch das Ovar. Dies tritt zum Beispiel bei einer polycystischen Entartung oder einem Androgen - produzierendem Tumor des Ovars auf.

Selbst unter physiologischen Bedingungen werden vom Ovar androgen wirksame Hormone gebildet: KIRSCHNER u. JACOBS konnten bei gesunden und hirsuten Frauen durch Venenkatheterisierung Testosteron und Androstendion aus dem Ovar isolieren.

ZANDER wies außerdem in vitro Androstendion im Ovarialgewebe nach.

Auf Grund dieser Befunde kann angenommen werden, daß bei der Synthese von Östrogenen androgen wirksame Metabolite auftreten. In der Nebennierenrinde wie auch im Ovar werden damit chemisch ähnliche oder gleiche androgene Steroidhormone gebildet wie in den Testes.

Als dritter Impuls für die Entstehung eines Hirsutismus ist der genetische Einfluß zu betrachten. Eine Variation im normalen Chromosomen-bzw. Genmaterial kann den unphysiologischen Haarwuchs der Frau auslösen, ohne daß eine vermehrte Androgenbildung von seiten der Nebennierenrinde oder des Ovars erkennbar wäre.

Da bei dieser Form des Hirsutismus noch keine faßbaren Veränderungen im Hormonhaushalt oder am Haarfollikel gefunden werden konnten, spricht man auch vom "idiopathischen" Hirsutismus. Als Ursache dieser Hirsutismus-Form sind mehrere Hypothesen im Gespräch:

Einmal nimmt man eine verstärkte Wirksamkeit androgener Substanzen an der Haut oder an den Haarfollikeln an (ARNOLD u. RICHTER; v.ZERSSEN; SCHUBERT; REISERT.). Dabei verursacht ein normal hoher Androgentiter das veränderte Haarwachstum. Eine Ursache hierfür konnte wie gesagt noch nicht gefunden werden; allerdings weisen Haarextrakte hirsuter Frauen ein anderes Steroidmuster auf als die gesunder Frauen, wie JULEZ u. FAREIDIN zeigten. Sie isolierten aus Haarextrakten hirsuter Frauen zwei 17-ketosteroide von niedrigerem Rf-Wert.

Als neuere Theorie wird die Möglichkeit erörtert, in der Peripherie vollziehe sich eine Umwandlung wenig aktiver androgener Substanzen in wirksamere Stoffe. Dabei findet sich im Urin möglicherweise ein ganz normaler Hormonbefund (HORTON).

Eine weitere Möglichkeit besteht in einem gestörten Androgen - Östrogen - Verhältnis, wie PLATE; HUSMANN und auch AAKVAAG erörtern. Der in der Menopause gehäuft auftretende Hirsutismus würde für diese Theorie sprechen. Beweisende Ergebnisse wurden bei Hormonuntersuchungen jedoch noch nicht erbracht.

Eine weitere Theorie diskutiert ROSENFELD: Die androgenen Substanzen sind nicht absolut vermehrt, sondern liegen in vermehrtem Maße in biologisch aktiver, nicht-Globulin-gebundener Form vor. Das bindende Globulin ist dabei

vermindert, entweder hereditär bedingt, oder es liegt eine Konkurrenz nicht androgener 17-beta-hydroxysteroiden um das Globulin vor.

Schließlich kommt für die Entstehung eines "idiopathischen" Hirsutismus auch noch die Möglichkeit einer veränderten metabolic clearance der Androgene sowie der bindenden Globuline in Betracht. Zu dieser Frage liegen jedoch nur wenige Literaturhinweise vor (BARDIN u. LIPSETT; TAMM;).

3) Klinisches Auftreten des Hirsutismus

Wie aus der Pathophysiologie des Hirsutismus abzuleiten ist, gehen sehr unterschiedliche Erkrankungen der Nebennierenrinde und des Ovar, sowie verschiedene genetisch bedingte Störungen des Hormonhaushalts mit dem Symptom Hirsutismus einher. Es soll deshalb zunächst eine kurze Aufstellung dieser Erkrankungen erfolgen.

a) "Androgener Hirsutismus" bei Erkrankungen der Nebennierenrinde

- Adrenogenitales Syndrom, Nebennierenrindenhyperplasie, Nebennierenrinden-Adenom und -Carcinom, Cushing-Syndrom, Hypophysenvorderlappenadenom -

Die vermehrte Androgenbildung in der Nebennierenrinde kann durch eine Nebennierenrinden-Hyperplasie bedingt sein, wie sie bei der kongenitalen Form des Adrenogenitalen Syndroms (AGS) zu finden ist (PRADER; JORES.). Die bereits fetale Hyperplasie der Nebennierenrinde ist Folge einer Störung der Cortisolsynthese, die auf Grund eines - bereits wieder fraglich gewordenen - Enzymdefektes zu einer verminderten Cortisolausschüttung ins Blut führt. GÖBEL und Mitarbeiter sprechen von der teilweisen oder völligen Abwesenheit der 3-beta-Dehydrogenase, der 11-beta- und 21-Hydroxylase. Durch den gestörten Rückkopplungsmechanismus (Cortisol im peripheren Blut hemmt ACTH-Ausschüttung aus dem Hypophysenvorderlappen) wird der Hypophysenvorderlappen zu verstärkter Abgabe von ACTH veranlaßt, was die Nebennierenrinde zu vermehrter Produktion auch androgen wirksamer Vorstufen des Cortisol anregt. Dadurch entsteht bereits intrauterin ein Virilismus, es tritt das klinische Bild des Pseudohermaphroditismus femininus externus in Erscheinung.

Die postpuberale Form des AGS, bei der sich der oben beschriebene Enzymmangel erst in der Pubertätszeit bemerkbar macht, ist wesentlich häufiger als die kongenitale Form. Auch hier werden vermehrt androgen wirksame Zwischenstufen der Cortisolsynthese von der Nebennierenrinde freigesetzt,

die vor eingetretener Pubertät zum Bild der Pseudopubertas praecox, danach zur allgemeinen Virilisierung führen. Natürlich kann das Postpuberale AGS nicht nur durch einen Enzymmangel ausgelöst werden, sondern auch durch einen Androgen produzierenden Tumor der Nebennierenrinde.

Werden von der Nebennierenrinde nicht vermehrt Hormone der Testosteronreihe produziert, sondern auf Grund einer Hyperplasie oder eines benignen bzw. malignen Tumors der Nebennierenrinde vermehrt Glucocorticoide, so erhält man das bekannte und sehr oft beschriebene Krankheitsbild des Cushing-Syndroms. Als charakteristische Symptome treten Stammfettsucht, Vollmondgesicht, Striae, Hypertonie, Osteoporose, Akne usw. auf. Es soll hier nicht weiter darauf eingegangen werden.

Eine Androgenüberproduktion durch die Nebennierenrinde kann selbstverständlich auch dann auftreten, wenn von seiten des Hypophysenvorderlappens vermehrt ACTH gebildet wird. Meist liegt in diesem Fall ein eosinophiles Adenom der Adenohypophyse vor, das zudem noch durch vermehrte STH-Bildung zur Akromegalie führt. Das Symptom des Hirsutismus steht dabei jedoch nicht im Vordergrund.

- b) "Androgener Hirsutismus" bei Erkrankungen des Ovar
- Polycystische Ovarien, Hiluszelltumoren, Arrhenoblastome, Ovarial-Hypernephrome, "Funktionelle Hyperplasie" des Ovar.

In den meisten Fällen einer vermehrten Androgenbildung des Ovar besteht eine polycystische Entartung der weiblichen Keimdrüsen, eine Erkrankung, die unter dem Namen "Polycystische Ovarien" oder "Stein-Leventhal-Syndrom" bekannt ist.

Die in der Regel vergrößerten Ovarien weisen eine weißgraue, glatte und glänzende Oberfläche auf. Mikroskopisch kennzeichnend sind: Follikelcysten, Hyperthecosis und Fibrosis. Von vielen Autoren wird die Möglichkeit des

Vorliegens einer kongenitalen Anomalie der Ovarien herausgestellt. Ihrer Meinung nach kommt die polycystische Entartung des Ovar durch die Einwirkung einer großen Menge Choriongonadotropins der an Schwangerschaftstoxikose leidenden Mutter auf die Ovarien des Kindes zustande. Auch bei Kindern diabetischer Mütter konnten diese Veränderungen beobachtet werden; auch hier wird die Ursache einem erhöhten Gonadotropineinfluß zugeschrieben (PLATE).

Für eine kongenitale Störung spricht die Tatsache, daß einmal eine abnorme Menge an 16-alpha-Hydroxylase, zum anderen ein Mangel an 3-beta-ol-Dehydrogenase im polycystisch entarteten Ovar gefunden werden konnte (WARREN u. SALHANIK; MAHESH u. GREENBLATT). Außerdem wird das Stein-Leventhal-Syndrom oft mit dem Erscheinungsbild der gonadalen Dysgenese gemeinsam gefunden, was ebenfalls für die Theorie der kongenitalen Erkrankung spricht (NETTER). Es muß jedoch auch eine erworbene Form des Stein-Leventhal-Syndroms geben, denn bei vielen Frauen zeigen sich die Symptome Anovulation, Amenorrhoe und anovulatorische Uterusblutungen erst im höheren Lebensalter (Pseudoform des Stein-Leventhal-Syndroms. PHILIPP u. STANGE).

Der beim Stein-Leventhal-Syndrom charakteristischerweise auftretende Hirsutismus beruht vermutlich auf einer Androgenüberproduktion der polycystischen Ovarien (ZANDER), da nach einer Keilresektion des Ovar das Krankheitsbild in vielen Fällen verschwindet.

Wie diese Arbeit zeigen wird, ist die Androgenüberproduktion oftmals beim Stein-Leventhal-Syndrom nicht obligat dem Ovar zuzuschreiben.

Die vom Ovar unter physiologischen Bedingungen gebildeten Androgene sind in ihrer Wirkung zu schwach, um einen Hirsutismus auslösen zu können. Außerdem besteht unter normalen Voraussetzungen bei der Frau ein ausgewogenes Gleichgewicht zwischen Androgenen und Östrogenen, sodaß ein androgener Einfluß nicht zum Tragen kommt (BISCHOP u. STANGE).

Neben dem Stein-Leventhal-Syndrom bringen auch einige Tumoren eine Androgenüberproduktion durch das Ovar mit sich (PRUNTY; STERBA): Hiluszelltumoren, Arrhenoblastome und Ovarial-Hypernephrome sind hormonaktive Tumoren des Ovar, die als Produzenten Testosteron-verwandter Substanzen u.a. zu einer Defeminisierung, zum Ausbleiben der Menstruation, zur Uterusatrophie, zum Erschlaffen der Mammae, zum Schwinden des weiblichen Fettpolsters und zum Verlust der Libido führen. Weiterhin verursachen sie eine Virilisierung der Frau mit den bereits beschriebenen Symptomen. Nach operativer Entfernung dieser Tumoren konnte in jedem Fall eine Refeminisierung der virilisierten Frau beobachtet werden.

Findet man bei Frauen mit Hirsutismus oder Virilismus weder hormonaktive Tumoren des Ovar noch das Stein-Leventhal-Syndrom und können die vermehrten Androgene auch nicht einer Überproduktion der Nebennierenrinde zugeschrieben werden, so kann eine Art "Funktionelle Hyperplasie" des Ovar angenommen werden. (KAISER u. KARL).

c) "Nicht androgener" Hirsutismus

Im Gegensatz zum "androgenen" Hirsutismus, bei dem in vermehrtem Maße androgene Substanzen im Blut vorliegen, können beim "nicht-androgenen" Hirsutismus mit den zur Zeit geübten Hormonbestimmungen keine Unterschiede zu nicht hirsuten Frauen beobachtet werden. Dieser auch als "Idiopathischer" Hirsutismus bezeichnete virile Behaarungstyp der Frau kann, wie im Kapitel "Patophysiologie" besprochen, unterschiedliche, genetisch bedingte Fehlsteuerungen im Hormonhaushalt als Ursache haben.

Der Begriff "Idiopathischer Hirsutismus" muß allerdings kritisch betrachtet werden. In den meisten Fällen dürfte er lediglich auf nicht ausreichende Differenzierung der Hirsutismus-Ätiologie zurückzuführen sein.

In der Literatur wird dieser Ausdruck zudem nicht einheitlich gebraucht. Sehr oft wird darunter ein Hirsutismus adrenaler

Genese verstanden. Meist werden zum Zwecke der Klärung, ob ein androgener oder ein nicht androgener Hirsutismus vorliegt, allein die 17-ketosteroide bestimmt, während zum Beispiel die Bestimmung des Testosteronspiegels die Frage eindeutig klären ließe.

Manchmal sind natürlich auch sehr differenzierte Funktions-tests nötig, um die Formulierung "idiopathisch" zu widerlegen. Andererseits können zum Bild eines nicht androgenen, idiopathischen Hirsutismus rein zufällige, möglicherweise psychisch ausgelöste Zyklusstörungen hinzutreffen, sodaß der Untersucher von Anfang an eine ovarielle Störung annimmt.

Wie man erkennt, darf eine Einteilung hirsuter Patientinnen auf Grund ätiologischer Momente nur mit größter Skepsis betrachtet werden. Aufgabe dieser Arbeit wird es sein, die Fragwürdigkeit einer Eingruppierung hirsuter Frauen deutlich zu machen und die Schwierigkeiten beim Versuch biochemischer Differenzierungen aufzuzeigen.

d) Sonderformen

Eine Sonderform eines androgenen Hirsutismus kann man bei Patientinnen mit extrahypophysär gelegenen, ACTH-bildenden Tumoren beobachten. Hier ist die Nebennierenrinde nicht primär für die Androgenüberproduktion verantwortlich, hier bewirkt das vom Tumor sezernierte ACTH eine Nebennierenrindenhyperplasie mit den bereits erwähnten Symptomen. TAMM, LEYTON und HOWAX beschrieben diese Sonderform des Hirsutismus bei Bronchialcarcinomen und Thymustumoren.

Auch der nach Stress-Situationen auftretende Hirsutismus ist wohl androgener Genese. Nach der Ansicht von BROOKS u. PRUNTY liegt die Ursache für die vorübergehende Ausbildung bzw. Verstärkung eines früher in leichter Form vorhandenen Hirsutismus bei Stress in einem bis zu diesem Zeitpunkt latenten C-21-Hydroxylasemangel. So beschrieb man das Auftreten eines Hirsutismus nach Infektionskrankheiten

(SCHWARZ), nach Verbrennungen (BISSELL u. WILLIAMS) und nach schweren seelischen Belastungen (BROOKS u. PRUNTY).

B. HAUPTTEIL

I. Hormongruppen, die der Differenzierung des Hirsutismus dienen.

Als Index für die Hormonproduktion der Nebennierenrinde wie auch des Ovar wird normalerweise die Höhe der Hormonkonzentration im Blutplasma sowie die Ausscheidungsrate des Hormons oder des Hormonmetaboliten im Urin angesehen. Im Hinblick auf die biochemische Differenzierungsmöglichkeit des Hirsutismus beschäftigen wir uns im folgenden mit Hormongruppen, die eine androgene Wirksamkeit aufweisen oder Abkömmlinge der Androgenreihe sind; erwähnt werden auch Gruppen, die eine enge Beziehung funktioneller Art zu ihnen aufweisen.

1) 17-Ketosteroide und deren Fraktionen.

Als Hauptanteil der androgen wirksamen Hormongruppen, vornehmlich adrenalen Ursprungs, sind vor allem die 17-Ketosteroide anzusehen. Ihre Bestimmung, vor allem im Urin, wird üblicherweise bei hirsuten Frauen durchgeführt, um Hinweise auf eine adrenale Beteiligung am Zustandekommen eines Hirsutismus zu erhalten.

Gemeinsamer Ausgangsstoff für die Synthese der Nebennierenrindenhormone Cortisol und Cortison wie auch der C-19-Corticosteroide - der männlichen Keimdrüsenhormone - ist das 17-alpha-Hydroxyprogesteron, das einerseits mittels Hydroxylasen zum Cortisol und Cortison führt, andererseits durch Abspaltung einer Seitenkette die Gruppe der Androgene bildet. Diese erscheinen nach weiterem Abbau und weitgehend inaktiviert als 17-Ketosteroide im Urin. (s. Abb. 1).

Abbildung 1a :

Die Metaboliten des Cortisol im Urin. Die angegebenen Konzentrationen beziehen sich auf gesunde Erwachsene
Aus: BARTELHEIMER u. JORES : Klinische Funktionsdiagnostik.

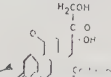
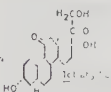
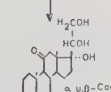
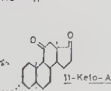
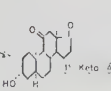
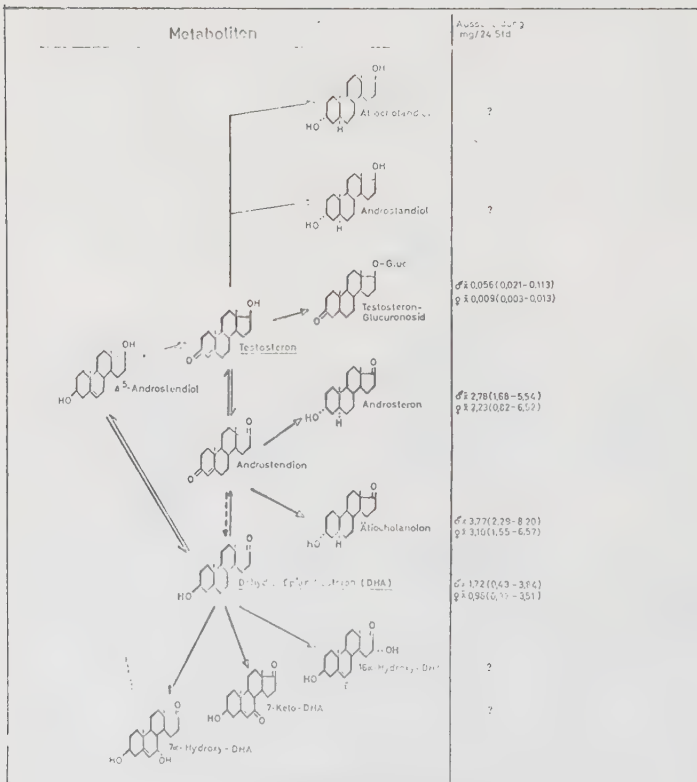
Metaboliten	Ausscheidung mg/24 St.
 Cortisol	$\bar{x}$ 15 (10-20) $\bar{s}$ 10 (5-15)
 Tetrahydro-Cortisol	$\bar{x}$ 1.5 (0.5-3.0) $\bar{s}$ 0.5 (0.1-1.0)
 11-Keto-Androstenedione	$\bar{x}$ 0.5 (0.1-1.0) $\bar{s}$ 0.1 (0.05-0.2)
 11-Keto-Testosterone	$\bar{x}$ 0.5 (0.1-1.0) $\bar{s}$ 0.1 (0.05-0.2)
 11-Keto-Epiandrosterone	$\bar{x}$ 0.5 (0.1-1.0) $\bar{s}$ 0.1 (0.05-0.2)
 11-Keto-Epiandrosterone	$\bar{x}$ 0.5 (0.1-1.0) $\bar{s}$ 0.1 (0.05-0.2)
 11-Keto-Epiandrosterone	$\bar{x}$ 0.5 (0.1-1.0) $\bar{s}$ 0.1 (0.05-0.2)

Abbildung 1b:

Die Metaboliten des Dehydroepiandrosteron, Androstendion und Testosteron im Urin. Die angegebenen Konzentrationen beziehen sich auf gesunde Erwachsene ohne Berücksichtigung des Alters.

Aus: BARTELHEIMER u. JORES: Klinische Funktionsdiagnostik.



Durch papierchromatographische Aufschlüsselung der 17-Ketosteroide konnte man in Kombination mit den üblichen Bestimmungsmethoden folgende sieben Fraktionen quantitativ bestimmen (STAEMLER u. SACHS):

- 11-oxylierte-17-ketosteroide
- Dehydroepiandrosteron
- Epiandrosteron
- Ätiocholanolon
- Androsteron
- Androstan-3,17-dion
- Delta-5-androsten-3-beta-chloro-17-on und andere Artefakte der HCL-Hydrolyse.

Durch diese genauere Fraktionierung des Gesamtkomplexes der 17-Ketosteroide, die sich aus einer Reihe von Metaboliten hauptsächlich androgen wirksamer Hormone und zu einem kleinen Teil auch solchen des Cortisols zusammensetzen, erhält man Aufschluß über einzelne Fraktionen, die in ihrer biologischen Wirksamkeit unterschiedlich und in ihrer Herkunft noch nicht eindeutig geklärt sind.

Die Aufschlüsselung des 17-Ketosteroidkomplexes könnte für eine weitere ätiologische Abklärung des Hirsutismus aufschlußreich sein, wenn keine oder eine nur unbedeutende Erhöhung der 17-Ketosteroidausscheidung der hirsuten Frau gefunden wird. Dabei geht man von der Vorstellung aus, daß einzelne Fraktionen der 17-Ketosteroide auf Kosten der restlichen Gruppen vermehrt ausgeschieden würden, daß also eine prozentuale Verschiebung der einzelnen Fraktionen stattfände.

KARL stellte bei hirsuten Patientinnen eine 17-Ketosteroidausscheidungsrate von 12,5 - 28,5 mg/24 h, im Mittel von 18,6 mg/24 h fest. Im Vergleich zu den Werten gesunder Frauen war die Ausscheidungsrate durchschnittlich um 69 % erhöht.

Auch REFORZO - MEMBRIVES fand bei Frauen mit Hirsutismus und hirsuten Frauen mit nachgewiesenen polycystischen Ovarien erhöhte 17-Ketosteroidbeträge im Urin.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen KIRSCHNER u. JACOBS, die bei hirsuten Frauen zum Teil leicht erhöhte 17-Ketosteroidwerte feststellten (im Mittel 15 - 20 mg/24 h.).

MANSUWAN u. KALANT konnten beobachten, daß die Gesamt-17-ketosteroidbeträge der Patientinnen mit idiopathischem Hirsutismus die der Normalgruppe teilweise überstiegen, aber dieser Unterschied erwies sich als statistisch nicht signifikant.

LLOYD u. MOSES sahen ebenfalls keinen bedeutenden Unterschied der 17-Ketosteroidwerte im Urin gesunder und hirsuter Frauen. Auch LLOYD u. LOBOTSKY fanden bei Untersuchungen an Frauen mit idiopathischem Hirsutismus und Frauen mit polycystischen Ovarien nur in wenigen Fällen erhöhte 17-Ketosteroidbeträge im Urin; der Plasmatestosteronspiegel jedoch war häufiger erhöht.

v. ZERSSEN stellte eine signifikante Erhöhung der 17-Ketosteroidausscheidung bei hirsuten Frauen fest, wobei sich ein eindeutiger Zusammenhang zwischen klinisch geschätzter Progredienz bzw. Ausprägung der abnormen Behaarung einerseits und der Höhe der 17-Ketosteroidausscheidung andererseits errechnen ließ. Ferner ließ sich für eine Gruppe von hirsuten Patientinnen eine deutliche Erhöhung verschiedener 17-Ketosteroidfraktionen nachweisen, nämlich von Dehydroepiandrosteron, Androsteron, Ätiocholanolon und der C-11-oxylierten 17-Ketosteroide.

Als Vergleichsgröße zwischen gesunden und hirsuten Frauen hielt v. ZERSSEN den Quotienten aus Androsteron und Ätiocholanolon für zweckmäßig. Die Beziehung zwischen dem Androgen mit der höchsten Wirksamkeit, dem Androsteron, und dem weniger wirksamen Ätiocholanolon bot gleichsam einen Index für die Androgenität der Frau: Wie es den Verhältnissen beim Mann entspricht, ist dieser Quotient im Gegensatz zum entsprechenden Durchschnittswert gesunder Frauen bei Patientinnen mit Hirsutismus erhöht, und zwar größer als 1.

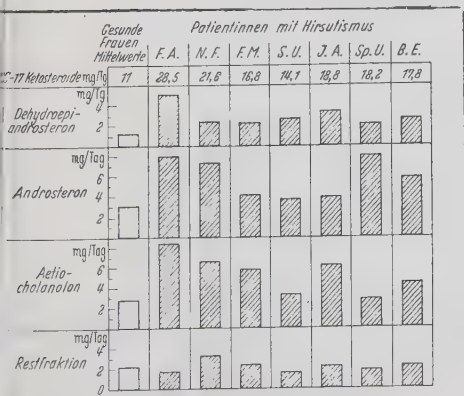
Nach STAEMMLER u. SACHS ergaben hormonanalytische Untersuchungen an Patientinnen mit Hirsutismus eine vermehrte Ausscheidung insbesondere von Androsteron und Ätiocholanolon sowie z.T. auch von Dehydroepiandrosteron. Bei BARDIN u. LIPPSETT war der Plasmaspiegel an Androstendion in der Gruppe der hirsutrn Frauen höher als bei gesunden Frauen; ebenso waren die Androstendion-Produktionsraten auf 6 mg/24 h gegenüber 3,7 mg/24 h erhöht.

Ein Überwiegen einzelner 17-Ketosteroidfraktionen bei Patientinnen mit Hirsutismus und Zyklusstörungen konnte KARL in seiner Untersuchungsreihe nicht bestätigen: Die prozentuale Verteilung der Fraktionen wies bei hirsuten und gesunden Frauen die gleiche Schwankungsbreite auf. Dehydroepiandrosteron, Androsteron und Ätiocholanolon wurden von den hirsuten Frauen zwar in vermehrtem Maße ausgeschieden; bezogen auf die insgesamt erhöhte 17-Ketosteroidmenge, ließ sich jedoch keine Verschiebung der Relationen nachweisen. (s. Abb. 2)

Abbildung 2 :

Die Ausscheidung einzelner Ketosteroide aus dem Neutral-extrakt nach chromatographischer Trennung bei Patientinnen mit Hirsutismus und Cycclusstörungen im Vergleich zu der gesunder Frauen.

Aus: H.J. KARL: Die Funktion der Nebennierenrinde bei Frauen mit Hirsutismus und Cycclusstörungen.



Patientinnen	C-17 Gesamt mg/Tag	Dehydroepi- androsteron % der Gesamt C-17 KS	Androsteron % der Gesamt C-17 KS	Ätiochol- anolon % der Gesamt- C-17 KS	Rest- fraktion % der Gesamt C-17 KS
	Normalbereich bei Frauen				
	8-14	8-17	24-36	22-34	7-19
F. A.	28,5	17,7	27,9	29,3	3,0
N. F.	21,6	10,1	33,8	30,6	15,3
J. A.	18,8	17,8	21,2	33,2	11,9
S. U.	14,1	18,6	26,5	25,5	11,4
F. M.	16,8	13,7	24,5	34,5	14,3
Sp. U.	18,2	12,2	34,0	15,8	10,0
B. E.	17,8	15,6	32,5	25,0	13,0

Abbildung 3

Extremwerte aus 23 Fraktionierungen der 17-Ketosteroide bei gesunden Frauen.

Aus: STAEMMLER u. SACHS: Papierchromatographische Fraktionierung der 17-Ketosteroide bei Ovarialinsuffizienz und verschiedenen Formen der Maskulinisierung.

11-ox. KS	0,3 - 1,1	0,5 - 3,2	1,5 - 6,1	1,0 - 2,7
DHEA	0,3 - 2,4	0,1 - 3,7	0,5 - 5,7	< 4,5
An	0,4 - 4,4	0,4 - 3,6	1,6 - 5,4	1,1 - 4,3
Ae	1,1 - 4,6	0,6 - 5,8	1,7 - 5,5	1,4 - 4,1
Autoren				
	AHRENS 1961	JAMES 1961	VESTER- GAARD u. CLAUSSEN 1962	Diese Arbeit

Abbildung 4

Vergleich normaler Ausscheidungswerte (mg/d) für die Hauptfraktionen der 17-Ketosteroide bei verschiedenen Autoren

Aus: STAEMMLER u. SACHS, s.o.

Ausscheidung von C ₁₇ -Ketosteroiden (mg/die) (gesunde Frauen)			Gesamt- werte (mg/die)	
			0,5 - 1,1	
I	11-oxylierte 17-KS	11-ox. KS	1,1	3,0
II	Dehydroepiandrosteron	DHEA	0,2	1,3
III	Epiandrosteron	EA	0,2	1,1
IV	Androsteron	And	1,4	3,8
V	Androstadien-3,17-dion	ADN	1,1	3,5
VI	Artefakte	DHEA-Hy.	0,0	1,2
VII	(besonders aus II)		1,0	3,3

Abbildung 5

Versuch einer Synopsis der 17-Zetosteroid-Fraktionierung bei unterschiedlichen Endokrinopathien der Frau.

Aus: STAEMMLER u. SACHS, s.o.

Symbolik: Die absolute Ausscheidung im Urin ist normal (n), erhöht (+) bzw. erniedrigt (—) bis maximal zum doppelten Betrag des für den „Normalbereich“ gesunder Frauen typischen oberen bzw. unteren Grenzwertes. Die Ausscheidungswerte sind bis zum 15fachen (++++), bis zum 50fachen (+++++) und darüber (++++++) erhöht. Das Ausrufezeichen (!) bezeichnet von mehreren Fraktionen mit gleicher Intensitäts-Symbolik die prozentual stärkste(n). In einigen Fällen sind weniger als vier Fraktionen bestimmt worden.

Autoren

- | | |
|------------------------|--------------------------|
| 1 v. ZERSSEN 1960 | 10 LIPSETT u. RITZ 1960 |
| 2 GÖBEL et al. 1959 | 11 GALLACHER et al. 1958 |
| 3 HEST u. GÖBEL 1959 | 12 KELLER u. HAUSER 1958 |
| 4 POND 1954 | 13 STAIB u. TELLER 1959 |
| 5 KARL 1960 | 14 BAIER u. SCHWARZ 1961 |
| 6 ROBINSON 1958 | 15 JAMES 1961 |
| 7 JOHNSON 1956 | 16 KOVACEK et al. 1957 |
| 8 HERMANN et al. 1960 | 17 BAULIEU et al. 1957 |
| 9 TROPEA u. COCHI 1961 | |

Hirsutismus

Anmerkung	Milde Form				Idio- pathisch		Konstitu- tionell		Plus Andro- rhoe	Plus Andro- rhoe		
Anzahl der Patienten . . .	3	1	3	1	11	1	5	2	7	11	2	3
17-KS	n	—	n	—	n	n	—	n	+	n	n	—
11-oxyl. 17-KS	n	n	n	n	n	n	+	n	+	—	n	+
DHEA (+ EA)	n	n	n	+	n	+	+	+	+	—	n	+
Aetiocholanolon	n	n	n	n	n	n	+	n	+	—	n	+
Androsteron	n	n	n	n	n	n	+	n	+	—	n	+
Literaturzitat	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?

Anmerkung			Idiopathisch	Familiär-postpubertal	Plus Adipositas	NNP-Gew.-funktion		
Anzahl der Patienten	10	12	1	6	1	3	3	13
17-KS	n	—	n	—	n	—	n	—
11-oxyl. 17-KS	n	n	n	n	n	+	n	+
DHEA (+ EA)	n	n	n	n	n	+	n	+
Aetiocholanolon	n	n	n	n	n	+	n	+
Androsteron	n	n	n	n	n	+	n	+
Literaturzitat	?	?	?	?	?	?	?	?

3) Testosteron und Epitestosteron

Nachdem im vergangenen Jahrzehnt empfindlichere Nachweismethoden in der Laboratoriumsdiagnostik entwickelt worden sind, war es gelungen, Testosteron und Epitestosteron im Plasma und Urin nachzuweisen und quantitativ zu bestimmen. Dies wurde besonders wichtig für die pathogenetische Differenzierung des Hirsutismus, vor allem dann, wenn die 17-Ketosteroidspiegel im Normbereich lagen.

Ausgangsstoff für das Testosteron ist - wie für alle männlichen Keimdrüsenhormone - das 17-alpha-hydroxyprogesteron, das durch Abspaltung einer Seitenkette zu den C-19-Corticosteroiden überleitet. Wie sich zeigen ließ, ist das Testosteronglukuronid nicht der einzige Urinmetabolit des Plasmatestosterons (KORENMAN u. LIPSETT), dennoch scheint die Bestimmung der Testosteronkonzentration im Urin für eine biochemische Abklärung des Hirsutismus nützlicher zu sein, als die übliche Bestimmung des gesamten 17-Ketosteroidkomplexes.

Das im Zusammenhang mit Testosteron bestimmte Epitestosteron ist in seiner physiologischen Bedeutung noch nicht geklärt. Es hat möglicherweise überhaupt keine biochemische Funktion; man nimmt jedoch an, daß es schwach androgen wirksam ist. Entstehungsort und Ausgangsstoff sind noch völlig ungeklärt, doch vermutet man, daß das Epitestosteron nicht nur als ein Metabolit der C-19-Steroide auftritt, sondern daß es unter pathologischen Bedingungen wohl auch direkt sezerniert werden kann (ACEVEDO).

So werden die Ausscheidungsraten an Epitestosteron bei hirsuten Frauen von verschiedenen Autoren auch unterschiedlich hoch angegeben: Bei FRANCE und KNOX war sie gegenüber gesunden Frauen nur geringgradig erhöht, De NICOLA und Mitarbeiter gaben eine extrem hohe Konzentration an Epitestosteron im Urin an. Nach FRANCE und KNOX ließ sich auch nicht - wie beim Testosteron - ein Unterschied zwischen Frauen mit Hirsutismus plus Zyklusstörungen und Frauen mit Virilisierungserscheinungen herausarbeiten.

Bei der Testosteronbestimmung konnten FRANCE und KNOX zeigen, daß man bei hirsuten Frauen umso höhere Werte im Urin findet, je mehr klinische Zeichen einer Androgenüberproduktion nachweisbar waren (s. Abb. 6-9):

Liegen bei den Patientinnen neben einem Hirsutismus keine weiteren Symptome einer Virilisierung vor und sind auch keine bedeutenden Menstruationsstörungen vorhanden, dann findet man im allgemeinen Testosteronwerte im Normbereich. In dieser Patientengruppe fanden LLOYD und Mitarbeiter auch in einem hohen Prozentsatz keinen Unterschied des Plasmatestosterons zu gesunden Frauen. Man schloß daraus, daß Frauen mit Hirsutismus, regelmäßigen Menses und nicht erhöhten Testosteronkonzentrationen eine erhöhte Ansprechbarkeit des Haarfollikels auf Testosteron zeigen. Diese Patientinnen gehörten damit zur Gruppe des "konstitutionellen" Hirsutismus.

Wiesen die Patientinnen neben einem Hirsutismus jedoch Unregelmäßigkeiten in den Menses auf, dann bewegten sich die Testosteronwerte bereits an der oberen Grenze der Norm, der Durchschnittswert dieser Gruppe lag deutlich höher als in der Gruppe der Vergleichspersonen.

Konnte man bei den hirsuten Patientinnen bereits Symptome einer Virilisierung im Zusammenhang mit Zyklusstörungen beobachten, war der Testosteronbetrag im Durchschnitt wiederum deutlich höher als in der Gruppe der Frauen allein mit Zyklusstörungen.

Wie FRANCE und KNOX bei ihren Untersuchungen jedoch feststellen konnten, bestand zwischen dem Ausmaß der Virilisierung und der Höhe der Testosteronausscheidung keine Parallelität, d.h. die Patientinnen mit dem stärksten Grad der Virilisierung müssen nicht unbedingt am meisten Testosteron ausscheiden. Sobald aber außer einem Hirsutismus weitere Symptome einer Vermännlichung zu erkennen sind, kann man im allgemeinen annehmen, eine erhöhte Testosteronmenge im Urin zu finden.

Abbildung 6

Urin-Ausscheidung an Testosteron und Epitestosteron bei Gesunden.

Aus: FRANCE u. KNOX : urinary excretion of testosterone and epitestosterone in hirsutism.

Subject	Age years	Sex	Testosterone ($\mu\text{g}/24\text{ h}$)	Epitestosterone ($\mu\text{g}/24\text{ h}$)
J. M.	21½	M	64.4	31.4
M. D.	19½	M	44.4	18.5
J. M.	27½	M	133.2	21.2
M. R.	19	M	57.8	47.4
G. C.	29	M	36.8	21.8
Mean:			67.3	28.1
S. K.	29	F	8.2	7.5
E. P.	41	F	16.0	8.9
R. M.	17	F	4.5	5.9
G. P.	18	F	14.3	7.2
B. J.	20	F	11.1	10.9
C. C.	19	F	12.8	7.7
Mean:			11.2	8.0

Abbildung 7

Urinausscheidung an Testosteron, Epitestosteron und 17-Ketosteroiden bei hirsuten Frauen (normale Menses).

Aus: FRANCE u. KNOX, s.o.

Subject	Age years	Clinical particulars	Testosterone ($\mu\text{g}/24\text{ h}$)	Epi- testosterone ($\mu\text{g}/24\text{ h}$)	17-KS ($\text{mg}/24\text{ h}$)
E. P.	45	Hirsutism	8.7	8.4	5.8
G. L.	23	Hirsutism	6.0	22.1	10.9
W. S.	26	Hirsutism	2.5	12.8	-
B. M.	23	Hirsutism, acne	10.9	5.9	-
T. T.	28	Hirsutism, obesity	11.7	5.1	5.9
I. H.	25	Hirsutism	21.8	19.6	14.6
D. Y.	16	Hirsutism (familial), acne	24.2	34.7	22.6
L. D.	14	Hirsutism, acne	23.0	17.1	10.1
W. H.	26	Hirsutism	16.4	17.6	-
J. M.	23	Hirsutism (familial)	82.5	13.0	9.2
Mean:			20.7	15.6	

Abbildung 8

Urinausscheidung an Testosteron, Epitestosteron und 17-Ketosteroiden bei hirsuten Frauen (unregelmäßige Menses).
Aus: FRANCE u. KNOX, s.o.

Subject	Age years	Clinical particulars	Testosterone ($\mu\text{g}/24\text{ h}$)	Epi- testosterone ($\mu\text{g}/24\text{ h}$)	17-KS ($\text{mg}/24\text{ h}$)
B. C.	29	Hirsutism, oligomenorrhoea	20.4	23.8	21.8
A. W.	32	Hirsutism, oligomenorrhoea	24.1	16.3	11.6
M. P.	32	Hirsutism, oligomenorrhoea	22.5	17.9	-
K. H.	24	Hirsutism, oligomenorrhoea	23.0	16.7	-
U. V.	23	Hirsutism, sec. amenorrhoea	46.9	13.4	9.1
M. B.	23	Hirsutism, obesity, sec. amenorrhoea	92.8	9.9	20.0
I. P.	30	Hirsutism, polycystic ovaries	17.1	24.0	10.7
J. T.	26	Hirsutism, polycystic ovaries	33.9	48.2	-
A. M.	32	Hirsutism, polycystic ovaries	46.7	27.7	9.2
H. K.	26	Hirsutism, polycystic ovaries	30.4	11.1	13.0
M. W.	28	Hirsutism, polycystic ovaries	40.8	25.4	5.6
P. W.	32	Hirsutism, polycystic ovaries	29.1	26.6	6.3
M. G.	27	Hirsutism, polycystic ovaries	21.6	37.8	-
Mean:			34.6	23.0	-

Abbildung 9

Urinausscheidung an Testosteron, Epitestosteron und 17-Ketosteroiden bei hirsuten Frauen (Virilisation).
Aus: FRANCE u. KNOX, s.o.

Subject	Age years	Clinical particulars	Testosterone ($\mu\text{g}/24\text{ h}$)	Epi- testosterone ($\mu\text{g}/24\text{ h}$)	17-KS ($\text{mg}/24\text{ h}$)
D. H.	27	Hirsutism, mild clitoral hypertrophy	98.5	19.3	19.8
V. P.	23	Hirsutism, oligomenorrhoea, clitoral hypertrophy	33.9	27.7	10.8
N. A.	24	Hirsutism, amenorrhoea clitoral hypertrophy	28.2	12.8	17.3
K. B.	24	Hirsutism, oligomenorrhoea, clitoral hypertrophy	52.8	45.9	13.1
L. G.	27	Hirsutism, oligomenorrhoea, clitoral hypertrophy	75.0	12.0	25.0
C. H.	21	Hirsutism, oligomenorrhoea, clitoral hypertrophy	92.0	45.2	22.4
L. B.	33	Hirsutism, oligomenorrhoea, male pattern alopecia, adrenal hyperplasia	46.3	27.8	13.2
A. B.	35	Hirsutism, oligomenorrhoea, adrenal hyperplasia, sister of L. B.	26.8	23.2	16.3
Mean:			56.7	26.7	-

Nach ISMAIL sind die Durchschnittswerte an Testosteron und Epitestosteron im Urin hirsuter Frauen bedeutend höher als in der Gruppe der Vergleichspersonen. Dabei zeigen auch die Patientinnen mit dem geringsten Grad an Hirsutismus den niedrigsten Testosteronspiegel im Urin. (s. Abb. 10 u. 11).

Abbildung 10

Mittlere Testosteronausscheidung bei gesunden und hirsuten Frauen.

Aus: ISMAIL et al.: Studies on sex hormon excretion in normal and hirsute women.

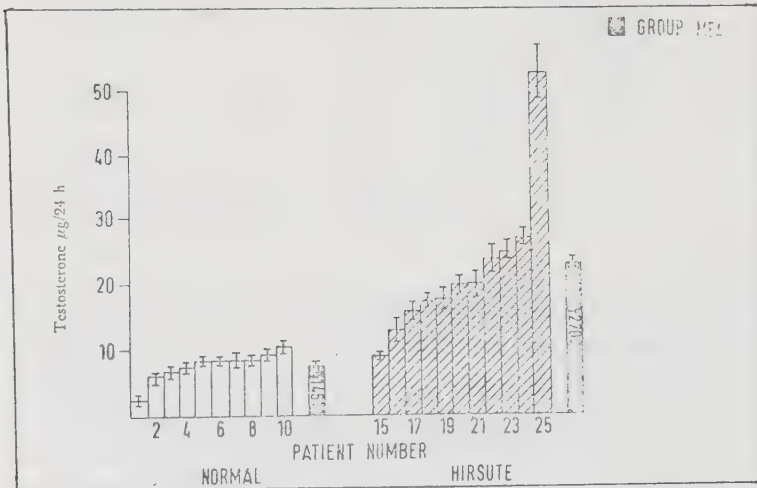
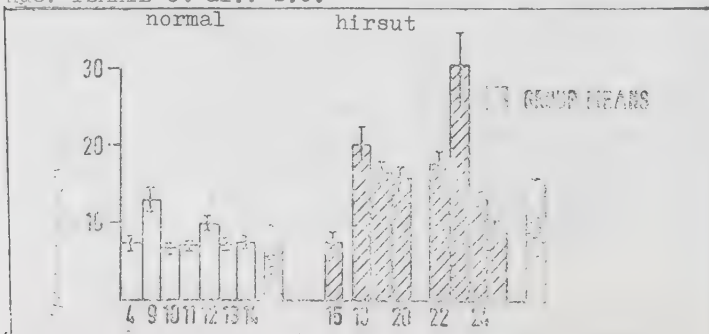


Abbildung 11

Mittlere Epitestosteronausscheidung bei gesunden und hirsuten Frauen.

Aus: ISMAIL et al.: s.o.



Auch LLOYD und Mitarbeiter konnten eine positive Beziehung zwischen dem Testosteronspiegel im Plasma und dem Grad der Virilisierung feststellen. Wie die Höhe der Testosteronausscheidung im Urin spiegelt auch die Testosteronkonzentration im Plasma wieder, ob bei der Patientin ein unkomplizierter Hirsutismus vorliegt oder ein Hirsutismus mit weiteren Virilisierungserscheinungen.

Doch auch hier konnte kein zwingend quantitativer Zusammenhang aufgestellt werden. Während der Großteil hirsuter Frauen erhöhte Testosteronwerte aufwies, gab es auch Patientinnen, die trotz Hirsutismus unterdurchschnittliche Testosteronkonzentrationen zeigten.

Ähnliche Ergebnisse erzielten AAKVAAG und Mitarbeiter bei Untersuchungen an hirsuten Frauen mit Oligo- und Amenorrhöen. Die Plasmatestosteronwerte der gesamten Gruppe der Patientinnen lagen deutlich höher als bei den gesunden Vergleichspersonen, trotzdem war in einem Drittel der Fälle die Testosteronkonzentration nur im Normbereich. Daher lag der Schluß nahe, daß man in Fällen von Hirsutismus mit normal hohem Testosteronspiegel nach einem gestörten Androgen - Östrogengleichgewicht zu suchen habe.

Diese These würde besagen, daß das Östrogen auf Zellbasis als Antiandrogen fungiere. Für diese Behauptung konnte jedoch kein zwingender Beweis erbracht werden.

Wie TVETER u. AAKVAAG nachweisen konnten, verminderte zwar ein nicht-Östrogen-haltiges Antiandrogen die Aufnahme von radioaktiven Stoffen in die Rattenprostata bei Gabe von radioaktiv markiertem Testosteron, ein natürliches oder synthetisches Östrogen löste jedoch keine derartige Wirkung aus. Eine antiandrogene Wirkung des Östrogens war also nicht zu erkennen. Zudem war es ISMAIL und Mitarbeitern gar nicht möglich gewesen, bei Frauen mit Hirsutismus eine verminderte Östrogenausscheidung im Urin aufzuzeigen.

Nach Arbeiten von KORENMAN u. KIRSCHNER variiert der Testosteronspiegel im Plasma hirsuter Frauen beträchtlich. Wie außerdem in verschiedensten Versuchsreihen gezeigt werden konnte, reagierten die Testosteronwerte in sehr unterschiedlichem Ausmaß auf Stimulierungs- und Suppressions-tests der Nebennierenrinde und des Ovar.

Aus diesen Gründen kann wohl angenommen werden, daß es im Organismus verschiedene physiologische Quellen der Testosteronproduktion gibt: So bildet einmal die Nebennierenrinde aus den genannten Vorstufen Testosteron, andererseits kommen auch im Ovar Androstendion, Dehydroepiandrosteron und auch Testosteron vor, wie Versuche von Venenkatheterisierung zeigen (KIRSCHNER u. JACOBS, LLOYD u. Mitarb.). Zudem gelang SIMMER der Nachweis einer ACTH-unabhängigen und durch Gonadotropin stimulierbaren Testosteronproduktion. Außerdem ist nicht von der Hand zu weisen, daß im Organismus auch peripher aus Dehydroepiandrosteron und Androstendion Testosteron gebildet werden kann.

Nach KORENMAN u. Mitarbeitern waren auch die Testosteronproduktionsraten bei hirsuten Frauen gegenüber Vergleichspersonen erhöht. Erhebliche Erhöhungen lagen vor, wenn weitere Symptome einer Virilisierung nachzuweisen waren.

Bei BARDIN u. LIPSETT war der mittlere Plasmatestosteronspiegel hirsuter Frauen deutlich erhöht, jedoch lagen die Werte einiger Patientinnen im Normbereich. Auch die Testosteronclearance fand sich bei hirsuten Frauen über die Norm erhöht, die Testosteronproduktionsraten hingegen schwankten beträchtlich. Der Plasmaspiegel an Androstendion, einem wichtigen Metaboliten in der Testosteronsynthese, war in der Gruppe der Patientinnen ungleich höher als bei gesunden Frauen.

3) Pregnantriol, Pregnandiol, Pregnenolon.

Da die Bestimmung der 17-Ketosteroide und des Testosterons keinen überzeugenden Hinweis auf eine adrenale oder ovarielle Komponente der Hirsutismus-Ätiologie bieten kann, verspricht man sich einiges von der Bestimmung des Pregnantriols. Pregnantriol ist der charakteristische Repräsentant der 17-20-Dihydroxy-20-methylsteroiden; Pregnantriolon und Pregnentriol sind weitere wichtige Vertreter. Eine vermehrte Ausscheidung einiger ihrer Derivate im Urin läßt auf Störungen der Nebennierenrindenfunktion schließen. Unter normalen Bedingungen wird der Ausgangsstoff 17 alpha-Hydroxyprogesteron zum größten Teil in Richtung Cortisol und Cortison abgebaut, nur ein kleiner Teil wird in Pregnantriolabkömmlinge übergeführt. Bei einem 11 beta- und 21-Hydroxylasedefekt, wie man ihn beim adrenogenitalen Syndrom annimmt, ist jedoch der Abbau zum Cortisol blockiert, es wird in vermehrtem Maße Pregnantriol und Androgen gebildet.

In der Literatur gibt es nur wenige Beispiele, in denen man die Messung der Pregnantriolausscheidung zur ätiologischen Abklärung eines Hirsutismus heranzieht, denn im Pregnantriol spiegeln sich weit besser die Cortisolsynthesestörungen wieder als die Störungen in der Androgenreihe.

Nach FOTHERBY ist es auch nicht sicher, daß das Pregnantriol nur in der Nebennierenrinde gebildet wird. Da das 17-Hydroxyprogesteron, die Vorstufe des Pregnantriols, auch im Ovar nachweisbar ist, kann man mit gewisser Sicherheit annehmen, daß auch das Ovar einen Beitrag zur Pregnantriolsynthese leistet.

ISMAIL u. DAVIDSON zufolge korreliert die Pregnandiol-Ausscheidungsrate im Urin recht gut mit der Sekretion an Progesteron durch das Ovar und die Nebennierenrinde, obwohl das Pregnandiol nicht der einzige Urinmetabolit des Progesterons ist und nicht nur von diesem Hormon hergeleitet werden kann.

In ihrer Versuchsreihe fanden die Autoren keinen bedeutenden Unterschied der Pregnandiolmengen im Urin gesunder und hirsuter Frauen. Bei einer Patientin jedoch war die mittlere Ausscheidungsrate bedeutend höher als der höchste Durchschnittswert in der Vergleichsgruppe. Hier lagen jedoch auch Testosteron und Epitestosteron über dem Normwert. Es besteht daher die Möglichkeit, daß der Hirsutismus auf einer vermehrten Umwandlung von Progesteron zu den C-19-Steroiden wie Androstendion und Testosteron, wahrscheinlich über 17-alpha-hydroxy-progesteron, beruht.

FAREDIN u. SCARVAS zeigten in ihrer Versuchsreihe an Patientinnen mit idiopathischem Hirsutismus und Hirsutismus bei polycystischen Ovarien, daß bei den Patientinnen keine Erhöhung der Pregnantriolausscheidung nachweisbar war, die Beträge lagen im Normbereich.

Auch LLOYD u. MOSES beobachteten in ihrer Untersuchung keinen bedeutenden Unterschied der Pregnantridausscheidungs-raten hirsuter und gesunder Frauen

4) Östrogene, Progesteron, gonadotropes Hormon.

Aus der Gynäkologie ist die Bestimmung der Östrogene, des Progesterons und der Gonadotropine bereits bekannt. Die Östrogene, die man meist in ihrer Relation zueinander, nämlich als 17-beta-Östradiol : Östron : Östriol bestimmt, gehören zur Gruppe der C-19-Steroide. Ihre Ausscheidungs-raten im Urin sind verschieden je nach dem Alter der Patientin, dem Zeitpunkt im Ovulationszyklus und dem Funktionszustand der Ovarien. Mit ihrer Untersuchung kann man möglicherweise auf Störungen der Ovarialfunktion wie auf polycystische Ovarien aufmerksam werden. Auch die Progesteronausscheidung ist von variablen Faktoren abhängig und deshalb für eine Auswertung im Zusammenhang mit Hirsutismus schlecht zu verwerten.

Bei Patientinnen mit dem Stein-Leventhal-Syndrom kann es jedoch von Vorteil sein, die Werte des hypophysären Gonadotropins zu bestimmen, um gegebenenfalls einen verstärkten Einfluß der Hypophyse auf das Ovar auszuschließen (WENNEMAMM u. NOCKE).

Nach ISMAIL u. DAVIDSON zeigten sowohl bei gesunden als auch hirsuten Frauen Östron, Östradiol und Östriol eine enge Beziehung zueinander und eine Enge Beziehung zu ihrer Summe. Die Mittelwerte dieser drei Östrogene differierten zwar bei den untersuchten Frauen beträchtlich, man konnte jedoch keinen wesentlichen Unterschied zwischen hirsut und nicht-hirsut beobachten.

Die mittlere Östrogenausscheidung einer hirsuten, lesbischen Patientin, die Virilisierungserscheinungen aufwies, war niedriger als der normale Mittelwert, jedoch war im Vergleich zu Kontrollwerten die mittlere Testosteron-Ausscheidungsrate nur gering erhöht. Trotz des niedrigen Testosteronspiegels war aber eine Virilisierung erfolgt, sodaß dies wohl der erniedrigten Östrogenausscheidung der Patientin zuzuschreiben ist.

Eine andere Patientin, bei der sich der verstärkte Haarwuchs hauptsächlich auf Damm und Oberschenkel beschränkte, wies eine deutlich erhöhte Östradiolausscheidung gegenüber Frauen mit regulären Menses auf, während der Betrag an Testosteron im Vergleich mit hirsuten Frauen am niedrigsten war. Daraus kann man folgern, daß hier die verstärkte Behaarung eher dem Östrogen- als dem Androgeneinfluß unterliegt.

5) 17-hydroxy-corticosteroide

Als Untersuchung, die allein Aufschluß über eine Funktionsstörung der Nebennierenrinde gibt, wird die Bestimmung der 17-hydroxy-corticosteroide jeder weiteren Differenzierung eines Hirsutismus vorangestellt.

Die 17-hydroxy-corticosteroide sind Metaboliten der Cortisol-Reihe. Eine vermehrte Ausscheidung gibt Anhaltspunkte für eine vermehrte Produktion von Cortisol und Cortison z.B. infolge einer Hyperplasie oder eines Tumors der Nebennierenrinde. Werden die 17-hydroxy-corticosteroide im Urin vermindert ausgeschieden, liegt möglicherweise eine Abbaustörung vor, wie man sie beim adrenogenitalen Syndrom findet.

Für die Abklärung eines Hirsutismus kann die Bestimmung der 17-hydroxy-corticosteroide von Bedeutung sein, wenn das Verhältnis der 17-keto-steroide zu den 17-hydroxy-corticoiden festzulegen ist. Durch einen Fermentdefekt zum Beispiel können die 17-keto-steroide auf Kosten der 17-hydroxy-corticosteroide gebildet werden, das Verhältnis dieser Hormongruppen ist dann zugunsten der 17-keto-steroide verschoben.

LLOYD u. MOSES fanden zwischen hirsuten und gesunden Frauen keinen wesentlichen Unterschied der Plasmaspiegel an freien und konjugierten 17-hydroxy-corticoiden.

Nach DELLER u. MAJOR waren die Ausscheidungsraten an 17-hydroxy-corticoiden im Urin sowohl bei Vergleichspersonen als auch bei Frauen mit idiopathischem Hirsutismus gleich hoch, und zwar im Normbereich.

II. Funktionstests zur Differenzierung des Hirsutismus

Die Bestimmung der androgen wirksamen Hormongruppen im Blutplasma oder im Urin hirsuter Frauen ist oft nicht ausreichend, um die Ätiologie des Hirsutismus zu klären. Erst die Ergebnisse spezieller Funktionstests ermöglichen eine genauere Aussage über adrenal - oder ovariell bedingten Hirsutismus.

Die Bedeutung dieser Funktionstests liegt darin, daß durch stimulierend oder suppressiv wirkende Substanzen die Aktivität der Nebennierenrinde wie auch des Ovar in charakteristischer Weise beeinflußt werden kann und sich dadurch Funktionsstörungen dieser Organe besser verdeutlichen lassen. Weiterhin kann durch kurzfristige Supprimierung eines Organs durch exogene Hormonzufuhr zum Beispiel der Ursprungsort vermehrt produzierter Hormone ausfindig gemacht werden. In dieser Arbeit werden vorwiegend Veränderungen der für die ätiologische Zuordnung des Hirsutismus in Betracht kommenden Hormongruppen erwähnt.

Einer dieser Hormontests, bei dem die Nebennierenrindentätigkeit indirekt über die Hypophyse stimuliert wird, ist der Metopiron-Test. Mit diesem Test kann eine Hypophysenvorderlappeninsuffizienz diagnostiziert werden. Durch Blockade der 11-beta-Hydroxylierung in der Nebennierenrinde durch Metopiron (0,5g Metopiron in 3-stündigem Abstand für die Dauer von 24 Stunden) wird die Hypophyse zu maximaler Ausschüttung von ACTH veranlaßt, was bei der Nebennierenrinde vermehrte Produktion von Cortisol- und Androgenabkömmlingen auslöst. Durch die Bestimmung der 17-hydroxycorticoid-Spiegel im Plasma und Urin des Patienten kann auf diese Weise gut die ACTH-Reserve der Hypophyse bestimmt werden. Als Prüfung der Nebennierenrindenfunktion im Zusammenhang mit Hirsutismus hat dieser

Test jedoch keine Bedeutung gefunden, er soll hier deshalb nur kurz erwähnt werden (s. TAMM u. VOIGT).

1) Nebennierenrindenfunktionstests

a) Stimulationstests mit ACTH.

Intravenös oder intramuskulär appliziertes adrenocorticotropes Hormon (ACTH) bewirkt eine Stimulierung der Nebennierenrinde, deren Folge eine vermehrte Sekretion der 17-OH-Corticoide und der 17-Ketosteroide ist.

In einer unveröffentlichten Arbeit stellte KARL eine Reihe von ACTH-Tests zusammen, die von verschiedenen Autoren in unterschiedlicher Weise durchgeführt worden waren. Wie man aus den Werten der 17-Ketosteroid-Bestimmung im Urin und der 17-OH-Steroid Bestimmung im Urin und Plasma ersehen kann, kamen die Autoren zu keinem einheitlichen, vergleichbaren Ergebnis. Eine Gegenüberstellung von ACTH-Tests verschiedener Arbeiten wird dadurch erheblich erschwert (s. Abb. 12)

Bei einem Stimulationstest der Nebennierenrinde mit ACTH kann allein durch die Messung der 17-hydroxysteroide und der 17-ketosteroide sehr häufig die Differentialdiagnose der Nebennierenrindenfunktionsstörungen beträchtlich eingeengt werden. Abgesehen davon, daß klinische Zeichen zum Beispiel ein Cushing Syndrom oder ein Adrenogenitales Syndrom deutlich erkennen lassen, antwortet die Nebennierenrinde auf die ACTH-Belastung mit einer für den Krankheitsfall charakteristischen Hormonausscheidung: Bei einer gesunden Funktion der Nebennierenrinde darf man nach der üblichen Stimulierung mit ACTH einen Anstieg der 17-hydroxysteroide um 100 bis 300 %, der 17-ketosteroide um 30 - 50 % der Ausgangswerte erwarten.

Abbildung 12 a / b

Verschiedene Modifikationen des ACTH-Tests und ihre Ergebnisse.
nach KARL, bisher unveröffentlichte Zusammenstellung.

AUTOREN	ACTH (IE)	Dauer (Std.)	Anstieg d. Steroidhormonausscheidg. in mg./Tag	
			17-OHCS	17-KS
JENKINS ETAL 1955	20-25 i. v.	8	8,4-21,6	2,3-8,1
BIRKE ETAL 1958	25 i. v.	8	19 -84 ₍₂₅₎	0-40 ₍₂₅₎
FELBER ETAL 1959	25 i. v. 25 i. v.	$\frac{2 \times 8}{1 \text{ Tag}}$ 2 Tag	130-23,2 23,3-36,3	6,2-14,8 11,1-21,9
FRÖSCH ETAL 1959	25 i. v. 25 i. v.	$\frac{2 \times 8}{1 \text{ Tag}}$ 2 Tag	5-25 15-41	0 - 8 2 -11
JENKINS ETAL 1955	2 x 40 i. m.	24	9,3-29,9	1,3-10,9
DYRENFURTH ETAL 1960	8 x 20 i. m.	48	15,3-20,2 ♀ 21,6-26,2 ♂	220-27,9 ♀ 20,9-28,7 ♂

AUTOREN	Zahl der Versuche	ACTH (IE)	17-Hydroxycorticosteroide μ g/100ml Plasma		
			vor ACTH	Stunden	nach ACTH
EIK-NES ETAL 1955	22	25 i. v.	8,1 ($\pm 3,4$)	4	33,8 ($\pm 9,1$)
CHRISTY ETAL 1956	11	50 i. v.	13,7 ($\pm 7,1$)	4	44,5 ($\pm 6,0$)
BONDY ETAL 1957	12	25 i. v.	16,4 ($\pm 6,2$)	4	38,3 ($\pm 9,4$)
VOIGT ETAL 1960	16	50 i. v.	11,8 ($\pm 3,0$)	6	26,8 ($\pm 5,6$)
LANDON ETAL 1964	6	50 i. v.	10,0 ($\pm 1,6$)	5	52,2 ($\pm 7,6$)
LANDON ETAL 1964	6	500 μ g β^1-24 i. v.	9,6 ($\pm 2,1$)	5	54,7 ($\pm 7,6$)
BAYLISS ETAL 1954	12	80 (Gel) i. m.	11,5 ($\pm 4,1$)	4	31,6 ($\pm 7,5$)
GELLER ETAL 1957	12	40 (Zink) i. m.	15,4 ($\pm 4,9$)	2	34,7 ($\pm 7,3$)
BIERICH ETAL 1959	10 (Kinder)	60 i. m.	9,4 ($\pm 2,0$)	4	39,3 ($\pm 7,5$)
FARMER ETAL 1961	21	80 (Gel) i. m.	16,4	4	44,2 ($\pm 9,5$)
WOOD ETAL 1965	25 ♂ 41 ♀	250 μ g β^1-24 i. m.	15,0 ($\pm 3,9$) 14,5 ($\pm 4,0$)	0,5	30,5 ($\pm 4,7$) 31,9 ($\pm 5,2$)

Eine hyperplastische Nebennierenrinde wird mit einem höheren Anstieg dieser Beträge antworten. Die Hyperplasie, die zum Cushing Syndrom führt, ist charakterisiert durch den vermehrten Anstieg der 17-hydroxysteroiden, während die 17-ketosteroiden einen nur geringen Anstieg erfahren und zwar meist erst zu einem etwas späteren Zeitpunkt.

Im Gegensatz dazu beantwortet das Adrenogenitale Syndrom die ACTH-Belastung entgegengesetzt, nämlich mit einer bis an das Doppelte ansteigenden 17-ketosteroid-Ausscheidung, die Ausscheidung der 17-hydroxysteroiden hingegen wird weit weniger beeinflusst.

Da die kongenitale Form des adrenogenitalen Syndroms durch Störungen in den Enzymsystemen gekennzeichnet ist, resultiert daraus eine Insuffizienz der Nebennierenrinde; Folge davon ist, daß sich die Spiegel der 17-hydroxysteroiden und der 17-ketosteroiden unter der Stimulierung nur noch geringgradig erhöhen können. Die Erklärung für diese Insuffizienz ist darin zu suchen, daß die Nebennierenrinde bereits in Ruhe durch eine hohe endogene ACTH-Stimulierung - ausgelöst durch den Hormonmangel - maximal aktiviert ist, sie ist zu einer weiteren Funktionssteigerung kaum mehr fähig.

Auch ein Tumor der Nebennierenrinde - sei er benigne oder maligne - kann mit Hilfe eines ACTH-Tests, allerdings oft nur in Kombination zusammen mit einem Dexamethason-Hemmtest, diagnostiziert werden:

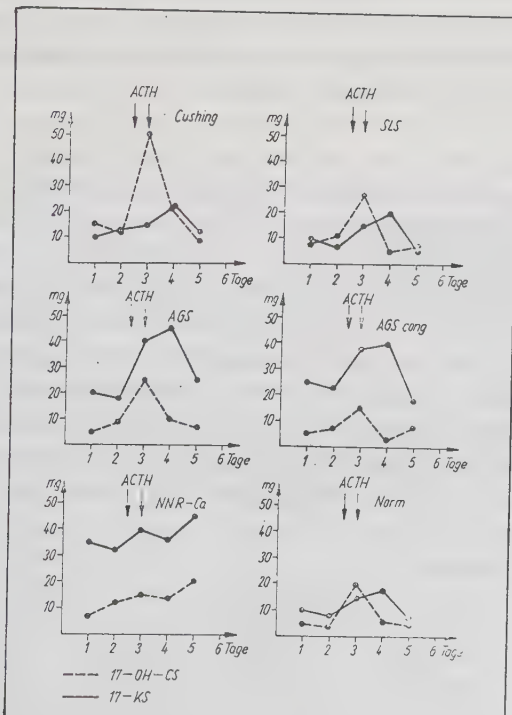
Je nach der Autonomie eines benignen Adenoms gegenüber der hypophysären Beeinflussung steigen die meist bereits anfangs deutlich erhöhten Werte der Steroide im Urin nach einer ACTH-Belastung nur gering oder gar nicht an. Ein Nebennierenrindencarcinom läßt sich in seiner Steroid-Sekretion durch die ACTH-Belastung in keiner

Weise beeinflussen, man findet während des Tests dasselbe Steroidmuster wie zuvor.

Liegt ein Hirsutismus ovarieller Genese vor, so ist eine Änderung der Steroidausscheidung unter ACTH wohl zum größten Teil der Beeinflussung der Nebennierenrindenfunktion, nicht aber der Stimulation des Ovars zuzuschreiben (s. Abb. 13)

Abbildung 13

Das Verhalten der Hormonwerte nach ACTH-Belastung.
Aus: KUCERA u. SAREMBE : Zur Differentialdiagnose des Hirsutismus.



Welche Beobachtungen konnten bei Funktionstests mit ACTH an Patientinnen mit "idiopathischem" Hirsutismus gemacht werden?

LLOYD u. MOSES erzielten bei ihren Untersuchungen an hirsuten Patientinnen durch einen Test mit 25 IE ACTH folgende Ergebnisse:

Während der ersten 3 Stunden der ACTH-Infusion stieg die Ausscheidungsrate der 17-ketosteroide bei den hirsuten Frauen auf höhere Werte an als bei nicht - hirsuten. Dieser Anstieg blieb über einen Zeitraum von 24 Stunden hinweg nachweisbar, sodaß die Gesamtausscheidung der 17-ketosteroide in der Gruppe der Patientinnen insgesamt größer war als bei den Vergleichspersonen. Die absoluten Anstiege jedoch, die Differenzen aus den stündlichen Ausscheidungsraten während des Tests und denen vor dem Test, waren in allen Messungen bei Patientinnen und Vergleichspersonen annähernd gleich.

Weiterhin stellten LLOYD et al. auf Grund ihrer Untersuchungsreihen eine Beziehung zwischen dem Betrag der 17-ketosteroidausscheidung und ihrer Antwort auf eine ACTH-Stimulierung her:

Die 17-ketosteroidwerte einer Gruppe von Patientinnen, deren Ausscheidungsrate vor der ACTH-Infusion beträchtlich höher war als die der Vergleichsgruppe, erfuhren unter der Einwirkung des ACTH einen nur geringen Anstieg. Die Patientinnen, deren 17-ketosteroidausscheidungsrate nur wenig über die Norm erhöht war, zeigten unter dem Einfluß von ACTH einen Anstieg ihrer 17-ketosteroid-Beträge, der mehr als 2-mal so groß war wie der in der ersten Gruppe.

Zusammenfassend:

Nach LLOYD et al. wächst in Antwort auf eine ACTH-Infusion die Ausscheidungsrate der 17-ketosteroide hirsuter Frauen schneller an und bleibt auf höherem Wert über längere Zeit bestehen als bei gesunden Frauen, die ebenfalls mit ACTH belastet wurden.

Jene Patientinnen, deren Ausscheidungsraten an 17-ketosteroiden vor der ACTH-Infusion im wesentlichen normal waren, zeigten einen erheblichen Anstieg ihrer 17-ketosteroid-Beträge unter der Belastung, was man als eine sehr starke Stimulierbarkeit der Nebennierenrinde durch ACTH deuten kann.

Jene Gruppe der Patientinnen, deren Ausgangs-Ketosteroidwert weit über dem mittleren Ausgangswert der Kontrollpersonen lag, zeigte unter der ACTH-Belastung einen viel geringeren Anstieg, ihre Antwort auf ACTH war deutlich schwächer. Es ist daher zu vermuten, daß die Nebennierenrinde in diesen Fällen bereits Vorstufen der 17-ketosteroide in einem mehr oder weniger hohen Maße sezerniert (s.Abb.14).

Abbildung 14

Wirkung von ACTH auf die 17-Ketosteroideausscheidung (mg/h).
Aus: LLOYD et al.: Studies of adrenocortical function of women with idiopathis hirsutism: response to 25 units of ACTH.

Hours	No. of subjects	17-Ketosteroids $\pm$ sd		
		Before infusion	During & after infusion of 25 mg ACTH for 6 hr	Increment produced by infusion
<i>Nonhirsute</i>				
0-3	8	0.56 $\pm$.23	0.74 $\pm$.29	0.18 $\pm$.18
3-6	8	0.57 $\pm$.25	1.08 $\pm$.42	0.52 $\pm$.26
6-12	8	0.45 $\pm$.16	0.67 $\pm$.26	0.22 $\pm$.20
12-24	8	0.39 $\pm$.10	0.42 $\pm$.15	0.04 $\pm$.13
Total (0-24)	8	0.45 $\pm$.14	0.61 $\pm$.21	0.16 $\pm$.14
<i>Hirsute</i>				
0-3	18	0.80 $\pm$.34	1.10 $\pm$.34*	0.30 $\pm$.27
3-6	18	0.69 $\pm$.31	1.37 $\pm$.34	0.68 $\pm$.37
6-12	17	0.57 $\pm$.25	0.89 $\pm$.25**	0.32 $\pm$.19
12-24	17	0.52 $\pm$.22	0.60 $\pm$.16*	0.08 $\pm$.17
Total (0-24)	17	0.61 $\pm$.25	0.82 $\pm$.17*	0.23 $\pm$.17

* $P = < .02 > .01$ (response of hirsute vs. nonhirsute for comparable collection period).

** $P = < .05 > .02$ (response of hirsute vs. nonhirsute for comparable collection period).

Auch KARL konnte aufgrund einer Versuchsreihe eine Beziehung zwischen den 17-ketosteroid-Beträgen vor und nach einer ACTH-Belastung aufstellen:

Im Mittel betrug die Ausscheidungsrate an 17-ketosteroiden bei der Kontrollgruppe 11 mg/d, der Mittelwert am Tag der ACTH-Belastung war 16,2 mg/d. Bezogen auf den Ausgangswert, belief sich der Anstieg auf 47 %.

Bei den hirsuten Patientinnen betrugen die 17-ketosteroid-Werte im Urin im Durchschnitt 18,6 mg/d, die Ausscheidungsrate war also gegenüber den gesunden Frauen um 69% erhöht. Am Tag der ACTH-Applikation erfolgte ein Anstieg auf durchschnittlich 28,5 mg/d, was einer Zuwachsrate von 53% entsprach (s. Abb. 15).

Zusammenfassend:

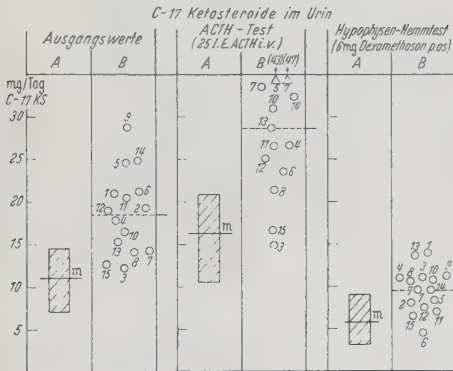
Bei den gesunden wie bei den hirsuten Frauen zeigen die Ausgangswerte der 17-ketosteroidausscheidung eine enge Korrelation zu den Werten am Tag der ACTH-Belastung. Die beiden Regressionskoeffizienten, bei den Vergleichspersonen 0,95, bei den hirsuten Frauen 1,15, lassen erkennen, daß sowohl bei gesunden als auch hirsuten Frauen die 17-ketosteroid-Beträge auf eine ACTH-Stimulierung hin einen Anstieg in derselben Größenordnung erfahren, wenn man sie auf den jeweiligen Ausgangswert bezieht.

Abbildung 15 (umseitig)

Die Ausscheidung von 17-Ketosteroiden A bei gesunden Frauen, B Bei Patientinnen mit Hirsutismus und Cyclusstörungen vor und bei Stimulierung der Nebennierenrinde mit ACTH und beim Hemmtest mit Dexamethason.

Aus: KARL: Die Funktion der Nebennierenrinde bei Frauen mit Hirsutismus und Cyclusstörungen.

Abbildung 15



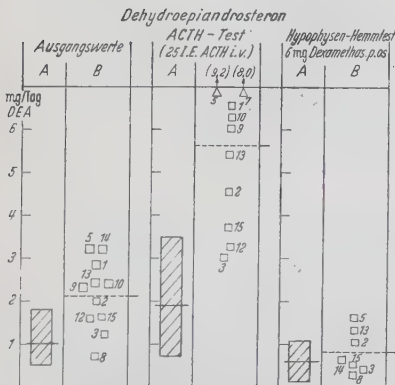
C-17-Ketosteroide mg/Tag			
Fälle	Ausgangswert	ACTH-Test (25 IE i. v.)	Hemmtest mit Dexamethason (6 mg)
Normalfälle (Schwankungsbreite)	40	(7,0—14,5)	(10,5—22,0)
Mittelwerte	11,0	16,2	6,5
Patientinnen mit Hirsutismus (Schwankungsbreite)	15	(12,5—28,8)	(14,8—47,1)
Mittelwerte	18,6	28,5	9,6

Abbildung 16

Die Ausscheidung von Dehydroepiandrosteron.

Erklärung s. Abb. 15.

Aus: KARL, s.o.



Dehydroepiandrosteron mg/Tag			
Fälle	Ausgangswert	ACTH-Test (25 IE i. v.)	Hemmtest mit Dexamethason (6 mg)
Normalfälle (Schwankungsbreite)	40	(0,5—1,8)	(0,7—3,5)
Mittelwerte	1,0	1,9	0,6
Patientinnen mit Hirsutismus (Schwankungsbreite)	11	(0,7—3,2)	(3,0—9,2)
Mittelwerte	2,1	5,6	0,8

Darüber hinaus untersuchte KARL, wie sich das Dehydroepiandrosteron (DEA) unter ACTH-Belastung verhält. Wie er zeigen konnte, erfolgte unter ACTH ein wesentlich höherer Anstieg der DEA-Beträge (im Mittel auf 5,6 mg/d) als bei den gesunden Frauen (durchschnittlich auf 1,9mg/d), obwohl der Anstieg des DEA an der Gesamtmenge der 17-ketosteroide bei gesunden und hirsuten Frauen anfänglich in der gleichen Größenordnung lag. Dabei entfielen auf die Gesamtmenge der 17-ketosteroide bei den Patientinnen im Durchschnitt 10% mehr DEA als bei den Kontrollpersonen. (Bei Gesunden betrug das Verhältnis DEA : 17-ketosteroide vor der ACTH-Belastung 0,09 , während der Belastung 0,117. Bei den hirsuten Frauen betrug das Verhältnis vor der ACTH-Belastung 0,119, am Tag der Belastung 0,20).(s.Abb.16)

Wie reagiert nun bei hirsuten Frauen der Testosteron-Spiegel im Urin oder Blutplasma auf eine ACTH-Stimulierung?

KORENMANN u. KIRSCHNER konnten in ihren Untersuchungen an Patientinnen mit "idiopathischem" Hirsutismus und Hirsutismus bei polycystischen Ovarien die Testosteron-Konzentration im Urin durch Isotopenauswaschung bestimmen: Während sie nach einer ACTH-Belastung nur bei 2 gesunden Vergleichspersonen erhöht gefunden wurde, zeigten die beiden Frauen mit "idiopathischem" Hirsutismus und die drei mit dem Stein-Leventhal-Syndrom keine Änderung ihrer Testosteron-Ausscheidung.

Auch DELLER et al. untersuchten den Testosteronspiegel bei Frauen mit "idiopathischem" Hirsutismus und führten die Stimulationstests der Nebennierenrinde mit ACTH durch. Die Basiswerte des Testosterons, die bei den Patientinnen innerhalb normaler Grenzen lagen, erfuhren auf die Gabe von ACTH hin nur sehr bescheidene Anstiege.

KORENMANN u. KIRSCHNER bestimmten auch den Testosteronspiegel im Plasma: Wie auch andere Autoren fanden sie sehr variable Basiswerte sowohl bei hirsuten als auch gesunden Frauen. Wie LOBOTSKY et al. annahmen, ist diese enorme Schwankungsbreite des Testosteronspiegels bei den gesunden Frauen bereits durch die verschiedenen Phasen des Zyklus, durch Östrogen- und Corpus-luteum-Phase, bedingt. Bei einer Belastung mit ACTH konnten KORENMANN u. KIRSCHNER, wie auch bei der Untersuchung des Testosteronspiegels im Urin, in keiner Gruppe der Versuchspersonen einen Anstieg der Plasma-Testosteronspiegel vermerken (s.Abb. 17)

Abbildung 17

Plasma-Testosteronspiegel und Testosteron-Produktionsraten bei gesunden Frauen, bei Patientinnen mit Stein-Leventhal-Syndrom und idiopathischem Hirsutismus. Aus: KORENMAN, KIRSCHNER u. LIPSETT: Testosterone production in normal and virilized women and in women with the Stein-Leventhal-Syndrome or idiopathic hirsutism.

Subject	Plasma Testosterone µg/100 ml				TPR* mg/24 hr			
	Control	Supp†	ACTH‡	HCG§	Control	Supp†	ACTH‡	HCG§
<i>Normals</i>								
Sh	0.12		0.12	0.11	0.9	0.4	0.7	1.3
Du	0.12	0.05	0.13	0.05	0.9	0.9	2.6	1.1
Ha	0.11	0.08	0.10	0.13	0.8	0.7	2.1	1.0
Ne					2.9	2.0**		
<i>Stein-Leventhal</i>								
Yo	0.08				1.4	1.0	1.7	1.6
Hy	0.12	0.08			1.7	0.6	1.3	1.3
Di	0.19	0.09**			2.9	0.7**		
Ru	0.62	0.18	0.33	0.28	2.0	0.9	2.5	2.2
Re					0.5			
Hu					1.8			
Ho	0.19	0.12	0.15	0.30				
<i>Hirsute</i>								
Fa	0.10	0.06			1.1	0.8		
Wa	0.08	0.03	0.09	0.17	1.7	0.8	1.3	1.5
Pi	0.12	0.12	0.12	0.40	1.7	1.0	1.7	8.5
Tw					1.1	0.7		

* Testosterone production rate.
† Suppression with prednisone 2.5 mg every 3 hr for 5 days unless otherwise stated.
‡ Cortrophin zinc 40 U subcutaneously daily for 5 days.
§ HCG 2000 U im bid for 5 days.
** Prednisone 2.5 mg po, bid for 5 days.

Ähnlich waren die Ergebnisse bei LLOYD u. LOBOTSKY: Bei den Patientinnen mit idiopathischem Hirsutismus und beim Stein-Leventhal-Syndrom fanden sie die Basiswerte des Testosterons im Plasma häufiger erhöht, als es zum Beispiel die 17-ketosteroide waren. Während einer ACTH-Gabe änderten sich die Plasma-Testosteronwerte der Vergleichspersonen nur gering oder gar nicht, die Antwort der Testosteronspiegel der hirsuten Frauen auf ACTH war hingegen äußerst vielgestaltig. Bei einigen Patientinnen wurde ein Rückgang beobachtet, während bei anderen ein Anstieg zu verzeichnen war. In der Hoffnung, eine intensivere Stimulierung würde vielleicht zu klareren Verhältnissen führen, veranlaßten die Autoren eine Testreihe mit 50 IE ACTH, jedoch war auch bei dieser Dosierung keine bedeutende Änderung des Plasma-Testosteronspiegels zu erzielen (s. Abb. 18).

Abbildung 18

Plasma-Testosteronspiegel.

N = gesunde Frauen

I = idiopathischer Hirsutismus, regelmäßige Menses

II = idiopathischer Hirsutismus, unregelmäßige Menses

III = polycystische Ovarien, hirsut

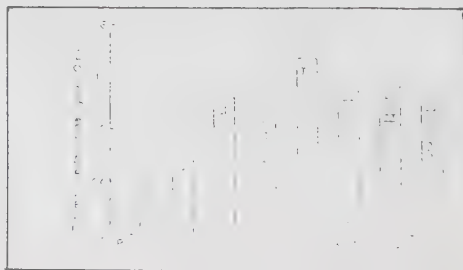
IV = polycystische Ovarien, nicht-hirsut

V = fragliche polycystische Ovarien, hirsut

Zahlen über der Null-Linie = Anzahl der Fälle,

Zahlen unter der Null-Linie = p = Signifikanz.

Aus: LLOYD et al.: Plasma testosterone and urinary 17-ketosteroids in women with hirsutism and polycystic ovaries.



Von nur begrenztem Wert für die ätiologische Differenzierung eines Hirsutismus ist - wie bereits erwähnt - die Bestimmung der Pregnantriol-Beträge. Die Ausscheidungsrate liegt meist im Bereich der Norm, und auch der Funktionstest mit ACTH liefert nur Anstiege, die denen gesunder Personen entsprechen. So zeigten LLOYD u. MOSES an Patientinnen mit idiopathischem Hirsutismus und WENNEMANN u. NOCKE an Patientinnen mit dem Stein-Leventhal-Syndrom, daß die Anstiege der Pregnantriol-Werte nach einer ACTH-Belastung mit denen gesunder Frauen vergleichbar waren.

Sehr wenig überschaubar ist auch die Messung der Östrogen-Werte und die Bestimmung des Gonadotropin-Spiegels unter einer ACTH-Gabe, denn schon unter normalen Bedingungen werden diese Hormone in sehr unterschiedlichem Maße ausgeschieden; für eine genauere Differenzierung eines Hirsutismus werden diese Bestimmungen keine große Bedeutung erhalten.

Einer der wenigen Literaturberichte, die sich mit diesen Hormongruppen befassen, ist der von WENNEMANN u. NOCKE: Zwei Patientinnen mit polycystischen Ovarien wurden u.a. auch auf die Ausscheidungsrate an Östrogenen und an Gonadotropin hin untersucht. Beide Frauen boten kaum erhöhte Basiswerte, doch waren die Relationen Östradiol zu Östron zu Östriol gegenüber Normwerten in beiden Fällen unterschiedlich verschoben. Nach einer ACTH-Belastung zeigten sie charakteristische Anstiege, in einem Fall änderte sich darüber hinaus wieder die Relation der Östrogene.

Auch die Bestimmung der 17-hydroxy-steriode eignet sich, wie bereits erwähnt, besser für die Abklärung der Nebennierenrindenstörungen in der Cortisol-Reihe als im Androgenhaushalt.

Bei jeder hirsuten Frau wird jedoch zu Beginn einer Untersuchung eine Bestimmung der 17-hydroxysteroid-Konzentration durchgeführt, um von Anfang an einen Tumor oder eine Hyperplasie der Nebennierenrinde auszuschließen.

In diesem Zusammenhang wurde auch die Reaktionen der 17-hydroxysteroid-Werte hirsuter Frauen nach einer ACTH-Belastung geprüft: Nach LLOYD u. MOSES lag die Ausscheidungsrate bei Patientinnen mit idiopathischem Hirsutismus in derselben Größenordnung wie die gesunder Vergleichspersonen. In den ersten drei Stunden der ACTH-Infusion jedoch bestand in der Gruppe der hirsuten Frauen ein deutlich größerer Anstieg der 17-hydroxysteroid-Ausscheidung als bei nicht-hirsuten Frauen. Die Gesamtausscheidung von 24 Stunden lag dann jedoch wieder im Normbereich.

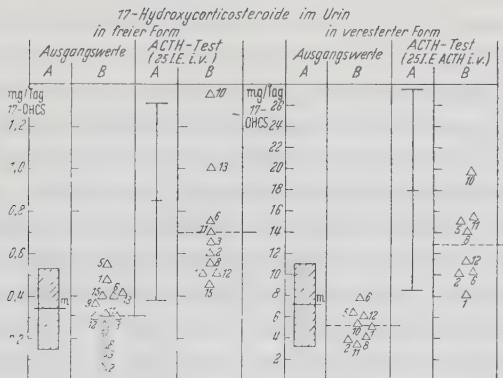
Auch nach den Ermittlungen von KARL war die durchschnittliche Gesamtausscheidung an 17-hydroxysteroiden bei hirsuten Frauen ohne ACTH-Belastung noch innerhalb der Norm. Der Anstieg der Hormone während des Stimulations-tests erfolgte in derselben Größenordnung wie bei den gesunden Frauen. Während jedoch bei den nicht-hirsuten eine enge Korrelation zwischen den 17-hydroxysteroid-Werten vor und nach der ACTH-Gabe bestand, war bei den Frauen mit Hirsutismus diese Beziehung nicht so signifikant (s. Abb. 19).

Abbildung 19 (umseitig)

Die Ausscheidung der 17-Hydroxycorticosteroide in freier und in veresterter Form A bei gesunden Frauen, B bei Patientinnen mit Hirsutismus und Cycclusstörungen vor und bei Stimulierung der Nebennierenrinde mit ACTH.
Aus: KARL : Die Funktion der Nebennierenrinde bei Frauen mit Hirsutismus und Cycclusstörungen.

Bei gesunden Frauen errechnete KARL eine mittlere Ausscheidung an freien 17-hydroxy-corticoiden von 0,34 mg/d, an mit Glucuronsäure veresterten von 7,2 mg/d. Bei hirsuten Frauen betrug die Ausscheidung an freien 17-hydroxy-corticoiden 0,31 mg/d, der veresterten 5,2 mg/d. Somit lagen die Werte der hirsuten Patientinnen innerhalb der normalen Schwankungsbreite.

Abbildung 19



	17-Hydroxycorticosteroide mg/Tag						
	Fälle	in freier Form		in veresterter Form		Gesamt	
		Ausgangswert	ACTH-Test 25 IE i. v.	Ausgangswert	ACTH-Test	Ausgangs- wert	ACTH- Test
Normalpersonen (Schwankungs- breite)	40	(0,15—0,53)	(0,37—1,32)	(3,4—11,1)	(8,5—27,2)	7,5	18,8
Mittelwerte		0,34	0,85	7,2	18,0		
Patientinnen mit Hirsutismus (Schwankungs- breite)	8	(0,06—0,55)	(0,50—1,35)	(3,4—7,8)	(8,0—19,7)	5,5	13,6
Mittelwerte		0,31	0,70	5,2	12,9		

b) Suppressionstests mit Dexamethason

Durch die Verabreichung von Glucocorticoiden, insbesondere von Dexamethason, kann die Ausschüttung von adrenocorticotropem Hormon der Hypophyse gebremst oder ganz ausgeschaltet werden. Dadurch ist nach dem Prinzip der negativen Rückkopplung ein erheblicher Rückgang der Produktion an 17-hydroxysteroiden und 17-ketosteroiden in der Nebennierenrinde zu verzeichnen, im Urin werden diese Hormone dementsprechend in vermindertem Maße ausgeschieden.

Diese Ausschaltung der Hypophysenvorderlappenfunktion ist bereits durch die Verabreichung von 6 mg Dexamethason per os innerhalb von 3 Tagen zu erreichen.

Eine Bremsung der Steroidhormonproduktion in der Nebennierenrinde durch Verabreichung von Dexamethason muß jedoch in Fällen versagen, in denen ein Tumor der Nebennierenrinde autonom Hormone produziert und sich unempfindlich gegenüber hypophysären Einflüssen verhält. Es ist in diesen Fällen also keine Abnahme der Sekretionsrate zu erwarten. Im Gegensatz dazu ist bei einer Nebennierenrindenhyperplasie, bei einem Cushing-Syndrom oder einem Adrenogenitalen Syndrom bereits durch kleine Mengen Dexamethason ein erheblicher Rückgang der Hormonproduktion der Nebennierenrinde zu beobachten.

Mit Hilfe des Suppressionstests kann ferner ein mehr adrenaler Anteil an der Entstehung eines Hirsutismus von einer mehr ovariellen Komponente abgetrennt werden: Durch die Suppression der Nebennierenrindenaktivität mit Dexamethason wird die Produktion der Androgene in der Nebennierenrinde größtenteils verringert oder völlig ausgeschaltet, nicht aber der Androgene im Ovar.

Wird im Laufe dieses Funktionstests also die Ausscheidungsrate an 17-ketosteroiden stark vermindert gefunden, ist wohl die Nebennierenrinde für den Hauptanteil an der Androgenproduktion verantwortlich zu machen.

Andererseits kann man, tritt nach Dexamethason-Belastung keine Verringerung der Ausscheidung von Androgenen ein, die Hauptproduktion an männlichen Keimdrüsenhormonen dem Ovar zuschreiben.

REFORZO-MEMBRIVES u. ROCCA verglichen in einer Untersuchungsreihe die 17-ketosteroidwerte von Frauen mit idiopathischem Hirsutismus und dem Stein-Leventhal-Syndrom sowie gesunden Kontrollpersonen nach einer Dexamethason-Applikation:

Vor der Suppression fanden sie in beiden Gruppen der hirsuten Frauen erhöhte Ausscheidungsraten an 17-ketosteroiden. Nach der Verabreichung von Dexamethason sanken die Beträge auf ähnliche Werte wie bei den Vergleichspersonen. Während man jedoch bei den Frauen mit idiopathischem und ovariellen Hirsutismus eine positive Beziehung zwischen den Werten vor und nach der Dexamethasonverabreichung herstellen konnte, war diese Beziehung beim Vergleichskollektiv nicht zu beobachten. Außerdem nahmen die Differenzen der Werte vor und nach Dexamethason bei den Patientinnen proportional zu den Werten zu, die vor dem Test ermittelt wurden. Diese Relation war in der Gruppe der hirsuten Frauen wiederum deutlicher ausgeprägt als in der Gruppe der nicht-hirsuten Frauen (s. Abb. 20 u. 21).

Abbildung 20 (umseitig)

Differenz der 17-ketosteroidausscheidung im Urin vor und nach Dexamethason (A-B): Positive Korrelation zu den Vergleichswerten in allen 3 Gruppen, in Gruppe I jedoch weniger deutlich.

Gruppe I = gesunde Frauen

Gruppe II = polycystische Ovarien

Gruppe III = idiopathischer Hirsutismus

Aus: REFORZO-MEMBRIVES, ROCCA, ENRIORI u. MAZZA:

Adrenal and ovarian tests in female hirsutism.

Abbildung 21

Korrelation der 17-Ketosteroidwerte im Urin vor (A)
und nach Dexamethason (B).

Gruppeneinteilung: s. Abb. 20

Positive Korrelation in Gruppe II, besonders in Gruppe III.

Autoren: s. Abb. 20.

Abbildung 20

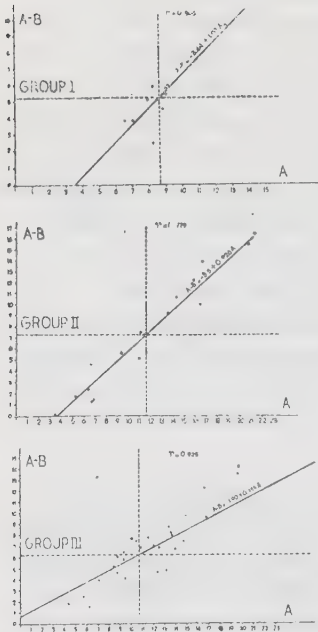
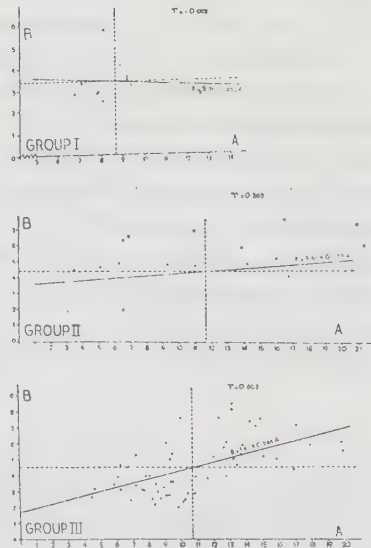


Abbildung 21



Einen anderen Versuch, den von der Nebennierenrinde gebildeten Anteil an den 17-ketosteroidbeträgen vom ovariellen Anteil zu trennen, unternahmen MAHESH u. GREENBLATT. Sie untersuchten nach einer Dexamethason-Belastung die Verringerung einzelner, vornehmlich von der Nebennierenrinde gebildeter Fraktionen der 17-ketosteroide im Vergleich zu Fraktionen, die mehr ovariellen Ursprungs sind:

Sie unterschieden dabei je nach einer ausreichend hohen oder eben nur mangelhaften Suppression der einzelnen 17-ketosteroidfraktionen. Waren die "11-oxygenated-17-ketosteroids", die mit nur sehr geringen Ausnahmen Metabolite von Verbindungen adrenalen Ursprungs sein sollen, unter der Dexamethason-Belastung stark vermindert, so konnte man auf eine Hauptbeteiligung der Nebennierenrinde an der Androgenproduktion schließen. Die "11-deoxy-17-ketosteroids" sind dagegen Metabolite sowohl der Nebennierenrinde als auch des Ovars. Wurde durch die Bremsung der Nebennierenrindenaktivität der adrenale Anteil an dem "11-deoxy-17-ketosteroid"-Betrag unterdrückt, so konnte der ovariell bedingte Anteil errechnet werden.

Auch KARL konnte in einer Versuchsreihe zeigen, daß einzelne Fraktionen der 17-ketosteroide unter Dexamethason-Gabe verschieden stark supprimiert werden:

Der Dehydroepiandrosteron-, der Androsteron- und Ätiocholanolon-Anteil - bei den hirsuten Frauen unter Normalbedingungen in der gleichen prozentualen Verteilung vorkommend wie bei den nicht-hirsuten Frauen - wurde nach Dexamethasonbelastung im Urin verschieden stark supprimiert gefunden. Nach 6 mg Dexamethason verringerte sich - bezogen auf den Ausgangswert - die Ausscheidungsrate des DEA um 63 %, des Androsterons um 44 %, des Ätiocholanolons um 56 %. Nach Verabreichung von 9 mg Dexamethason erfolgte in allen Fraktionen ein weiterer Abfall um durchschnittlich 11 %. Wie man aus der Abbildung entnehmen kann, differieren diese Werte deutlich zu den Kontrollbeträgen (s. Abb. 22 u. 23).

Abbildung 22

Die Ausscheidung einzelner Ketosteroide aus dem Neutral-extrakt nach chromatographischer Trennung bei Patientinnen mit Hirsutismus und Cyclusstörungen nach Verabreichung von Dexamethason.

Aus: KARL : Die Funktion der Nebennierenrinde bei Frauen mit Hirsutismus und Cyclusstörungen.

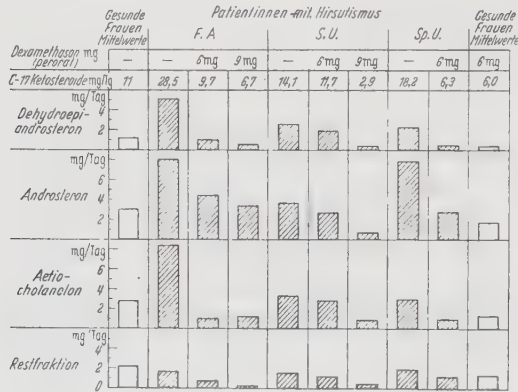
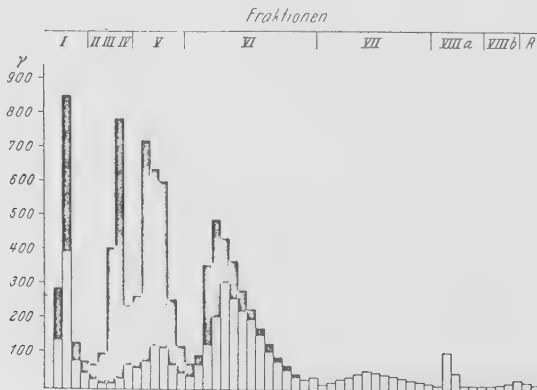


Abbildung 23

Die Reaktion der Einzelfraktionen der 17-Ketosteroide (gamma/24 h-Urin) unter einem Dexamethasonhemmtest.

Grau = Ausgangswerte.

Aus: KAISER, KARL u. DAUME : Zyklusstörungen und Hirsutismus.



Wie verhält sich im Vergleich zu den 17-ketosteroid-Ausscheidungsraten die Testosteronkonzentration unter einer Dexamethason-Belastung?

SIMMER u. Mitarbeiter hatten bei hirsuten Frauen häufig erhöhte Ausscheidungsraten an Testosteron gefunden, die auf eine Behandlung mit Dexamethason hin nicht zurückgingen.

DELLER et al. , KORENMANN u. KIRSCHNER, WIELAND u. MAYNARD hingegen legen an Hand ihrer Versuchsergebnisse dar, daß im Dexamethason-Test die Testosteronausscheidungsraten sehr häufig verringert gefunden werden, und zwar in sehr unterschiedlichem Maße. In einigen Fällen waren die Werte unter Dexamethason sogar über den Ausgangswert angestiegen.

Wenn die Testosteronwerte durch einen Suppressionstest nicht vermindert werden können, darf man annehmen, daß die gesamte Menge des Testosterons im Ovar produziert wird. Werden aber auf Grund der Suppression niedrigere Ausscheidungsraten gefunden, kann man auch auf eine Beteiligung der Nebennierenrinde an der Testosteronproduktion schließen. In den Fällen, in denen am Ende des Tests erhöhte Testosteronwerte gefunden werden, ist an einen Gegenregulationsmechanismus zu denken: Durch Dexamethason wird die Produktion der Nebennierenrinde an Testosteron verringert; im Blut ist das Hormon in verminderter Menge vorhanden, die Hypophyse wird zur Ausschüttung von Gonadotropin stimuliert. Das Ovar, das im Falle der polycystischen Ovarien im besonderen Maße auf Gonadotropin ansprechbar ist, reagiert auf die Stimulierung durch die Hypophyse mit einer extrem starken Sekretion an Testosteron.

Auch über die Wirkung des Dexamethasons auf den Plasmatestosteronspiegel bestehen gegenteilige Auffassungen: DIGNAM et al. sahen keine Beeinflussung der Testosteronspiegel durch den Suppressionstest, gleichgültig, ob ein idiopathischer oder ein ovarieller Hirsutismus vorlag.

Im Gegensatz dazu beobachteten FORCHIELLI et al. eine Verringerung der Plasma-Testosteronwerte bei hirsuten Frauen unter einer Dexamethason-Belastung.

LLOYD u. LOBOTSKY dagegen unterschieden zwischen den Befunden von Frauen mit idiopathischem Hirsutismus, die gewöhnlich auf eine Dexamethasongabe mit einem Abfall ihres Plasmatestosteronspiegels antworteten, und den Beträgen von hirsuten Frauen bei polycystischen Ovarien. Bei ihnen waren die Veränderungen nach einer Dexamethason-Applikation weniger konstant.

2) Funktionstests zur Prüfung des Ovars

a) Suppressionstests mit Östrogenen/Gestagenen

Ebenso wie Dexamethason auf die Nebennierenrinde, so wirken Östrogene und Gestagene im Sinne einer negativen Rückkopplung mit Zwischenschaltung der Hypophyse auf das Ovar. Durch einen über die Norm erhöhten Hormonspiegel im Blut kommt es unter normalen Bedingungen zu einer Hemmung der stimulierenden Wirkung der Hypophyse auf das Ovar, die Abgabe von Follikel-stimulierendem-Hormon (FSH) und luteotropem Hormon (LH) der Hypophyse werden gebremst, die Sekretion an Östrogenen und Gestagenen wird bis zum Zeitpunkt einer Normalisierung des Blutspiegels eingeschränkt.

Werden bei einem Hirsutismus ovarieller Genese Östrogene und Gestagene verabreicht, kann es durch die Unterdrückung des Hypophyseneinflusses zu einer verminderten Sekretion der vom Ovar ausgehenden androgen wirksamen Hormongruppen kommen, die auf Grund funktioneller Störungen als Metabolite der weiblichen Keimdrüsenhormone auftreten. Bei Vorliegen von Androgen-bildenden Tumoren des Ovars, die gegenüber Hypophyseneinfluß Autonomie bewahren, wird unter einer Östrogen- oder Gestagen-Belastung keine Änderung der Ausscheidungsrate an Androgenen zu erkennen sein.

Als Funktionstest zur Prüfung des Ovars ist die Verabreichung weiblicher Keimdrüsenhormone sehr wenig überschaubar, da auch unter normalen Bedingungen große Schwankungen der Ausscheidungsrate zu registrieren sind und mehr oder weniger bedeutende Störungen der Ovarialfunktion den Hormonspiegel bereits verändern.

Ein Beispiel für einen Östrogentest geben DELLER u. MAJOR: Es werden nach Östrogengabe die Testosteronausscheidungen bei Frauen mit ätiologisch unterschiedlichen Hirsutismusformen bestimmt. Östrogen wurde als Stilbestrol, 5 mg, 2 mal täglich oral über 10 - 24 Tage hinweg gegeben. Der 24-Stunden-Urin wurde über 24 Tage gesammelt.

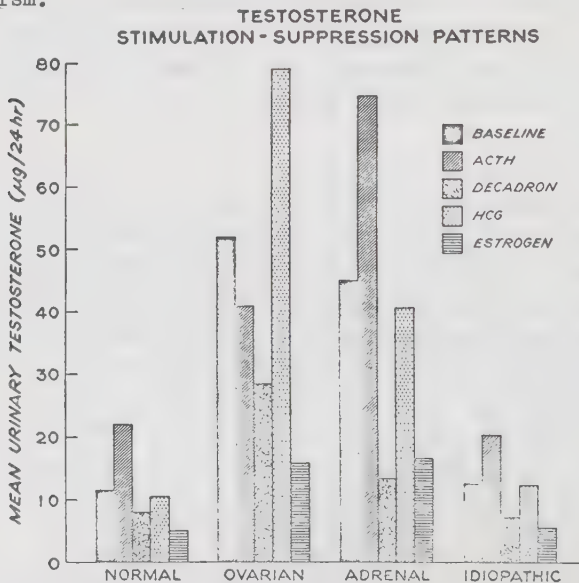
Wie man der graphischen Darstellung entnehmen kann, sinkt die Testosteronausscheidung sowohl bei gesunden Frauen, als auch bei Frauen mit ovariell, adrenalem und idiopathischem Hirsutismus auf weniger als die Hälfte des Ausgangswertes ab.

Die Tatsache, daß auch beim adrenal bedingten Hirsutismus der Testosteronwert nach der Suppression des Ovars beträchtlich abfiel, läßt darauf schließen, daß auch beim erwiesenen adrenalen Hirsutismus die Testosteronausscheidung durch das Ovar bedingt sein kann (DELLER; s. Abb. 24).

Abbildung 24

Testosteronausscheidung bei Normalpersonen, bei ovariell, adrenalem und idiopathischem Hirsutismus nach Stimulation und Suppression.

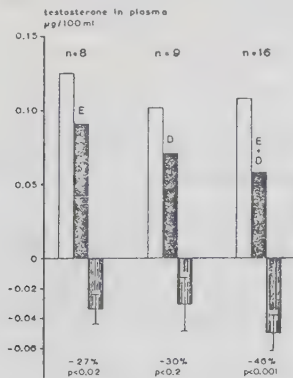
Aus: DELLER et al.: Testosterone metabolism in idiopathic hirsutism.



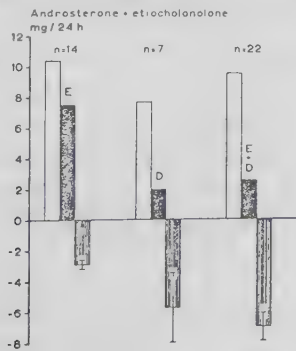
AAKVAAG u. VOGT konnten ein Absinken des Plasma-Testosteronspiegels nach Östrogenbelastung feststellen. Diese Verringerung war in jedem Falle vorhanden, ob mit dem Östrogen gleichzeitig Dexamethason gegeben wurde oder nicht. Aus diesem Grunde vermutete man, daß das Ovar hier die Produktionsstätte des vermehrt zirkulierenden Testosterons ist. Bei diesem Test konnte auch eine deutliche Verminderung der Ausscheidungsrate an Androsteron und Ätiocholanolon im Urin nachgewiesen werden (s.Abb. 25).

Abbildung 25

Wirkung von Äthinylöstradiol (E) und Dexamethason (D) auf den Plasma-Testosteronspiegel. Weiße Säule=Kontrollwerte, graue Säule=Testantwort, negative Säule=Differenz. Aus: AAKVAAG, VOGT u. FYLLING: plasma and urinary androgens in hirsute women during adrenal and ovarian suppression.



Wirkung auf Androsteron-und Ätiocholanolon-Ausscheidung im Urin:



Für sehr aufschlußreich in der Diagnostik des Stein-Leventhal-Syndroms halten STERBA u. STURMA den Progesteron-Test:

Den Patientinnen mit polycystischen Ovarien werden 60 mg 17-alpha-hydroxyprogesteron-capronat in ölgiger Lösung einmalig injiziert; 24 Stunden vor und nach der Applikation wird eine Laboruntersuchung der Harnsteroido vorgenommen. Durch die resultierende signifikante Abnahme der 17-ketosteroido im Urin und die unbedeutende Verringerung der 17-hydroxysteroidausscheidung sehen sie die Erfahrungstatsache bestätigt, daß durch Substitution von Gestagenen sowohl ovarieller Hirsutismus als auch Fertilität von Frauen mit dem Stein-Leventhal-Syndrom günstig beeinflußt werden.

Durch die Blockade des LH-Überschusses nach Progesteron kommt es zum Stillstand der übermäßigen Produktion an Ovarial-Androgenen aus Pregnenolon bei Störung der 3-beta-ol-dehydrogenase (s.Abb. 26).

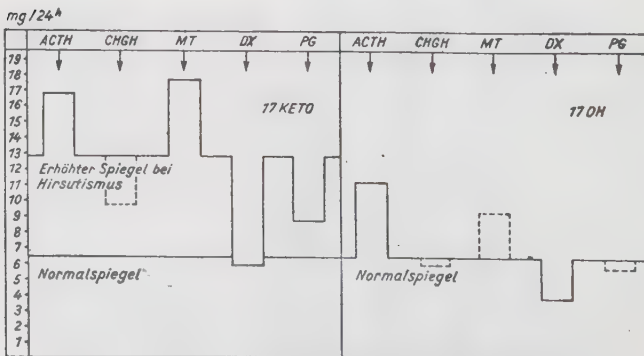
Abbildung 26

Ausscheidung der Harn-Steroide bei Ovarial-Hirsutismus.

Antwort auf ACTH, Choriongonadotropin(CHGH), Metopiron(MT), Dexamethason(DX) und Progesteron(PG).

Links: 17-Ketosteroide, rechts: 17-Hydroxysteroido.

Aus: STERBA u. STURMA: Neue Aspekte in der Diagnostik, Therapie und Klassifikation des Stein-Leventhal-Syndrom.



b) Stimulationstests mit Gonadotropin

Wie bei einer Verabreichung von adrenocorticotropem Hormon die Sekretion adrenaler Hormone, insbesondere von Glucocorticoiden, gesteigert wird, so schüttet auch das Ovar unter Stimulation des Hypophysenhormons, des Gonadotropins, vermehrt Östrogene, oder bei einer Störung, vermehrt androgene Vorstufen aus. Durch diesen Stimulationstest wird es also möglich, die Ausscheidung der ovariellen Hormone zu verstärken und damit Störungen der Ovarialfunktion erkennbar zu machen.

Allerdings liefern weder Suppressionstests mit Östrogenen, noch Stimulationstests mit Gonadotropinen eindeutige Ergebnisse, wenn nicht gleichzeitig die Sekretion von Cortisol- und Androgenderivaten durch die Nebennierenrinde mit Hilfe des Dexamethasons unterdrückt wird.

In den Untersuchungen an hirsuten Patientinnen kontrolliert man deshalb gewöhnlich die Hormonausscheidung bei gleichzeitiger Verabreichung von Dexamethason und Gonadotropin, um einerseits die Nebennierenrindenaktivität zu hemmen und andererseits die Tätigkeit des Ovars anzuregen.

Die Gonadotropine werden entweder in Form des "human pituitary FSH u. LH" oder in Form des Choriongonadotropins gegeben. Dieses enthält das von der Dezipua oder der Plazenta gebildete, dem FSH ähnliche PMS-Gonadotropin und das von den Langhans'schen Zellen der Plazentarzotten stammende und dem LH ähnliche Choriongonadotropin.

Der Versuch geht in der Regel so vor sich, daß am 8. Tag einer Dexamethason-Gabe mit einer Applikation von 5000 IE Gonadotropin begonnen wird. Dieselbe Menge wird noch 3 weitere Tage verabreicht. Während dieser Zeit und auch noch am folgenden Tag wird die Dexamethasongabe fortgeführt. Vor, während und nach dem Test werden die Hormonkonzentrationen im 24-Stunden Sammelurin bestimmt.

LOPEZ u. MIGEON verglichen hirsute Frauen mit und ohne nachweisbaren ovariellen Störungen. Dabei wurden Frauen mit adrenaler Dysfunktion ausgeschlossen.

In beiden Gruppen wurden die 17-ketosteroid-Beträge nach einer Dexamethason-Belastung bestimmt: Man fand deutliche Unterschiede in den Differenzen der Ausscheidungsraten vor und nach der Nebennierenrinden-Suppression. Der wesentlich höhere Betrag, der sich bei der Subtraktion in der Gruppe des ovariellen Hirsutismus ergeben hatte, war durch die geringere Unterdrückung der ovariellen Androgene zustande gekommen. Nach einer Stimulation des Ovars mit HCG jedoch zeigte die Ausscheidungsrate dieser Gruppe dann auch einen beachtlichen Anstieg über die Werte der Gruppe des nicht-ovariellen Hirsutismus hinaus.

Die Autoren schränken jedoch die Richtigkeit dieser Gruppierung hirsuter Frauen wieder ein: Zwar dürfe man bei nachgewiesener normaler Funktion der Nebennierenrinde und nach einer mangelhaften Suppression der 17-ketosteroidausscheidung nach Dexamethason im strengen Sinne eine ovarielle Androgenbildung annehmen (Syndrom der polycystischen Ovarien oder Ovarialtumor), jedoch schließe nach den jetzigen Erkenntnissen eine negative Antwort auf eine HCG-Stimulation die Möglichkeit eines Stein-Leventhal-Syndroms nicht aus.

Die Vermutung, daß es beim Stein-Leventhal-Syndrom verschiedene Variationen gibt, daß auch hier eine adrenale Komponente für den erhöhten Androgenspiegel mitverantwortlich sein kann, sprachen auch MAHESH u. GREENBLATT aus: Hirsute Frauen, darunter auch Frauen mit polycystischen Ovarien, wiesen nach einer Suppression der Nebennierenrindentätigkeit eine genügend stark verringerte Ausscheidung einzelner 17-ketosteroidfraktionen auf, sodaß man auf einen adrenalen Ursprung der Androgene schließen konnte. Die im Urin verbleibenden Steroide waren unter

diesen Bedingungen hauptsächlich Androsteron und Ätiocholanolon, also "11-deoxy-17-ketosteroids", die sowohl von der Nebennierenrinde, wie auch vom Ovar ihren Ausgang nehmen können.

Bei einer Stimulierung des Ovars mit human pituitary FSH konnte man einen Anstieg in der Androsteron- und Ätiocholanolon-Fraktion, manchmal auch in der Dehydroepiandrosteron-Fraktion verzeichnen. Während einer Verabreichung von FSH und Dexamethason waren dagegen die "11-oxygenated-17-ketosteroids", also die fast ausschließlich vom Ovar sezernierten Hormongruppen, wie 11-hydroxyätiocholanolon, 11-hydroxyandrosteron und 11-ketoätiocholanolon, im Urin nicht mehr nachweisbar.

Andere Patientinnen mit Stein-Leventhal-Syndrom zeigten jedoch unter Dexamethason eine nur geringe Suppression ihrer Ausscheidungsrate an den genannten Steroidfraktionen. Während einer Stimulierung des Ovars und gleichzeitiger Sppression der Nebennierenrindentätigkeit konnte man bei dieser Gruppe einen beachtlichen Anstieg der 11-deoxy-17-ketosteroids im Urin beobachten. Dies läßt auf eine über die Norm erhöhte Sekretion des Ovars an Androgenen schließen.

Mit dieser Arbeit konnten MAHESH u. GREENBLATT also zeigen, daß trotz des einheitlichen Bildes des Stein-Leventhal-Syndroms mit nachweislich polycystischer Entartung der Ovarien verschiedene Antworten auf Stimulations- und Suppressionstests erwartet werden können. In einem Falle ist es die Nebennierenrinde, die für die vermehrte Produktion an Androgenen verantwortlich ist, im anderen Falle sezerniert das Ovar in vermehrtem Maße männliche Keimdrüsenhormone.

Auch nach REFORZO-MEMBRIVES kann kein Unterschied zwischen ovariell und nicht-ovariell Hirsutismus gemacht werden. Bei beiden Gruppen stiegen die Beträge der 17-ketosteroid-Ausscheidung während einer Stimulation des Ovars bei gleichzeitiger Dexamethasongabe deutlicher an als bei den Vergleichspersonen, was für eine stärkere Beteiligung des Ovars an der Androgenbildung spricht. Ebenso ist die positive Korrelation zwischen den Ergebnissen nach der Dexamethason-Belastung und den Werten nach der HCG-Gabe in beiden Gruppen der hirsuten Frauen als ein Zeichen größerer ovarieller Aktivität zu werten.

Es wird deshalb die Ansicht vertreten, daß sowohl bei hirsuten Patientinnen mit erwiesener polycystischer Entartung der Ovarien wie auch bei hirsuten Frauen ohne nachweisbare Ovarialdysfunktion eine gesteigerte Androgensekretion ebenso in der Nebennierenrinde wie auch im Ovar vorliegen kann. Dabei muß zwischen der Aktivität der Nebennierenrinde und der Aktivität des Ovars kein Zusammenhang bestehen: Einmal kann die Nebennierenrinde und das Ovar zu gleichen Teilen an der vermehrten Androgenproduktion beteiligt sein, ein anderes Mal ist ein Organ in der Hormonbildung führend. So kann man zu dem Schluß kommen, daß die Begriffe wie "Polycystische Ovarien" oder "Idiopathischer Hirsutismus" nicht getrennt werden können, sondern daß diese Bezeichnungen ein und dasselbe Krankheitsbild ausdrücken, nur mit dem Unterschied einer mehr oder weniger stark ausgeprägten adrenalen oder ovariellen Komponente.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen WENNEMANN u. NOCKE: Zwei Patientinnen mit dem Stein-Leventhal-Syndrom unterschieden sich endokrinologisch deutlich voneinander. Beide wiesen überhöhte Ausscheidungsraten an androgenen Metaboliten auf. Bei einer Patientin konnten durch kombinierte Funktionstests sowohl aus der Nebennierenrinde wie auch aus dem Ovar erhebliche Hormonmengen

zusätzlich mobilisiert werden, während bei der anderen Patientin die aus Nebennierenrinde und vor allem aus dem Ovar mobilisierbaren Steroidmengen vergleichsweise nur gering waren.

Auch das Testosteron kann, wie bereits erwähnt, Abkömmling sowohl der Nebennierenrinde als auch des Ovars sein. Durch einen Stimulationstest des Ovars bei gleichzeitiger Suppression der Nebennierenrindentätigkeit kann dies deutlich gemacht werden:

WIELAND u. MAYNARD untersuchten unter diesen Bedingungen Frauen mit idiopathischem Hirsutismus auf ihre Testosteronausscheidung hin. Auch hier ließen sich zwei Gruppen unterscheiden: Einmal die Gruppe hirsuter Frauen, deren Testosteronwerte nach Dexamethason einen sehr großen Abfall zeigten, der sich jedoch auch unter einer Stimulation mit Pergonal nur geringfügig oder überhaupt nicht änderte. Die zweite Gruppe dagegen wies auf eine ovarielle Stimulation hin einen beachtlichen Anstieg der Beträge auf.

So muß bei den hirsuten Frauen der ersten Gruppe der Sitz der Testosteronproduktion in der Nebennierenrinde angenommen werden, während in der anderen das Ovar für die vermehrte Testosteronsekretion verantwortlich zu machen ist (s. Abb. 27).

Wie LLOYD u. LOBOTZKY zeigten, änderte sich bei einem Stimulationstest des Ovars auch der Plasma-Testosteronspiegel: Bei hirsuten Frauen mit teils regulären, teils unregelmäßigen Menses wie auch bei Patientinnen mit polycystischen Ovarien wies der Plasma-Testosteronspiegel nach HCG und Dexamethason in allen Fällen einen bedeutenden Anstieg auf, während der Testosteronspiegel der gesunden Frauen unverändert blieb. Weiterhin konnte festgestellt werden, daß in der Gruppe der Frauen mit Stein-Leventhal-Syndrom eine positive Beziehung zwischen dem Anstieg der Testosteronrate im Plasma und dem Anstieg der 17-ketosteroid-Ausscheidungsrate im Urin nach einer HCG-Gabe

Abbildung 27

Testosteron- und 17-Ketosteroidausscheidung im Urin
bei gesunden Frauen und beim idiopathischen Hirsutismus.
Aus: WIELAND, MAYNARD u. HAMWI : Urinary testosterone
in some endocrine disorders.

Patient	Study period	Testosterone (μ g per 24 hours)	17-Ketosteroids (mg. per 24 hours)
Normal female	Follicular phase of cycle	3	
	Dexamethasone + Pergonal (2)*	5	
Normal female	Follicular phase of cycle	10	
Normal female	Midcycle	4	
Anovulatory bleeding without hirsutism		7	
	Control	91	22.2
	Dexamethasone	16	3.7
Idiopathic hirsutism	Dexamethasone + Pergonal (1)	6	5.6
	Dexamethasone + Pergonal (2)	10	10.5
	Dexamethasone + Pergonal (3)	5	4.9
	Control	41	10.0
	Dexamethasone	4	5.6
Idiopathic hirsutism	Dexamethasone + Pergonal (1)	3	3.5
	Dexamethasone + Pergonal (2)	2	5.5
	Control	28	25.8
	Dexamethasone	13	5.8
Idiopathic hirsutism	Dexamethasone + Pergonal (1)	13	9.2
	Dexamethasone + Pergonal (2)	11	10.2
	Dexamethasone + Pergonal (3)	12	6.9
	Control	1	16.0
	Dexamethasone	4	5.8
Idiopathic hirsutism	Dexamethasone + Pergonal (1)	15	6.4
	Dexamethasone + Pergonal (2)	55	5.9
	Control	12	15.8
	Dexamethasone	10	6.0
Idiopathic hirsutism	Dexamethasone + Pergonal (1)	9	4.9
	Dexamethasone + Pergonal (2)	40	5.3
	Control	10	8.9
	Dexamethasone	3	2.7
Idiopathic hirsutism	Dexamethasone + Pergonal (1)	0	4.9
	Dexamethasone + Pergonal (2)	4	3.9
	Control	9	18.7
	Dexamethasone	1	3.8
Idiopathic hirsutism	Dexamethasone + Pergonal (1)	6	4.6
	Dexamethasone + Pergonal (2)	2	2.4
	Control	2	9.8
	Dexamethasone	4	2.0
Idiopathic hirsutism	Dexamethasone + Pergonal (1)	4	4.0
	Dexamethasone + Pergonal (2)	3	2.4

*Numbers in parentheses refer to days of Pergonal administration.

bestand. Diese Beziehung war bei den Frauen mit idiopathischem Hirsutismus statistisch nicht signifikant.

KORENMANN u. KIRSCHNER konnten in einigen Fällen von idiopathischem und ovariellen Hirsutismus nach einer Ovarstimulierung einen Anstieg der Plasma-Testosteronwerte verzeichnen, den man bei gesunden Frauen nicht feststellen konnte.

Jedoch konnte dieser Anstieg nicht beobachtet werden, wenn HCG ohne FSH verabreicht wurde. Man führte dies auf den "zündenden" Effekt des FSH zurück.

Wie GEMZELL et al. gezeigt hatten, kann FSH die Östrogenausscheidung und wahrscheinlich auch die Ausscheidung des Testosterons und seiner biologischen Vorstufen fördern. Verabreichte man HCG im Anschluß an FSH, so konnte man weitere Erhöhungen der Hormonkonzentration erzielen.

Auch LOBOTSKY hatte bei einer hirsuten Frau durch die gleichzeitige Gabe von FSH und LH einen starken Zuwachs an Plasma-Testosteron beobachten können.

Die Ausscheidungsrate an Pregnantriol unter einer Stimulation des Ovars wurde ebenfalls ermittelt. So konnten MAHESH u. GREENBLATT feststellen, daß auch die Konzentration an Pregnantriol in einigen Fällen von polycystischen Ovarien unter FSH anstieg. Sie führten dies auf den Metabolismus des 17-alpha-hydroxyprogesterons und des 17-alpha-hydroxy-delta⁵-pregnenolons zurück, die beide aus dem Gewebe polycystischer Ovarien isoliert werden konnten.

III. Spezielle Untersuchungen

1) Zur Problematik der 17-ketosteroid-Bestimmung

Die vielen Varianten labordiagnostischer Untersuchungsmethoden mit immer neu hinzukommenden Modifikationen zeigen etwas von der Schwierigkeit, den Gesamtkomplex und die einzelnen Fraktionen der 17-ketosteroide vollständig und genau zu erfassen und den Artefakt-Anteil auf ein Minimum zu beschränken.

Wenn auch der Wert der 17-ketosteroide ziemlich genau bestimmt werden kann, muß man sich dennoch der nur begrenzten Bedeutung und Aussagefähigkeit dieser Untersuchung bewußt sein. Bis zum jetzigen Zeitpunkt konnte man sich immer noch keine Klarheit schaffen über Ausgangsstoffe und Abbaumechanismen der 17-ketosteroide, bis heute weiß man kaum genaueres über Einflüsse anderer Organe auf die 17-ketosteroid-Gruppe. Immer noch ist die Beeinflussung von Leber, Niere und Schilddrüse im Hinblick auf den Katabolismus dieser Hormone nur in Umrissen bekannt. Die 17-ketosteroide, einmal aus Quellen der Cortisol-Synthese, zum anderen aus dem pool der Androgene entstanden, sind so ein Beispiel für die sehr komplexen Vorgänge des Hormonstoffwechsels.

Wie STAEMMLER u. SACHS erörtern, wirft auch der Artefakt-Anteil, der bei der 17-ketosteroidbestimmung auftritt, immer noch Probleme auf, obwohl inzwischen enzymatische Hydrolysemethoden bekannt geworden sind und dadurch neue Möglichkeiten der Hormonbestimmung gegeben sind. Für den Hirsutismus ist dieser Anteil insofern von Wichtigkeit, als sich darin durchaus noch Fraktionen mit androgener Wirksamkeit verbergen können, die bisher noch nicht erkannt worden sind und die unter Umständen die Urheber des virilen Haarwuchses darstellen. Ein weiteres Problem bei der Bestimmung des 17-ketosteroid-Komplexes ist die Auswahl einer geeigneten Modifikation

der Zimmermann-Reaktion; auch sie wird immer neu verfaßt.

Bei der Frage nach der Ätiologie eines Hirstismus geht es darum zu bestimmen, zu welchem Anteil die Nebennierenrinde und zu welchem Anteil das Ovar an der vermehrten Produktion von Androgenen teilhat. Da unter physiologischen Bedingungen auch das Ovar, und nicht nur die Nebennierenrinde, zum Gesamtkomplex der 17-ketosteroide beiträgt und über den Anteil des Ovars an der täglichen 17-ketosteroideausscheidung noch keine Klarheit besteht, ist die Bestimmung des 17-ketosteroid-Komplexes für die ätiologische Differenzierung eines Hirsutismus doch sehr fragwürdig geworden.

Von DOREMAN wurde der vom Ovar abgegebene Anteil an 17-ketosteroiden auf 1,5 mg/d geschätzt, HUIS IN-T VELD dagegen nimmt einen niedrigeren Anteil an.

Da die Bestimmung des Gesamtkomplexes der 17-ketosteroide keinen Aufschluß über die Differenzierung des Hirsutismus geben kann, entschloß man sich zur Fraktionierung des Komplexes in Hinblick auf "11-oxylierte" und "11-nicht-oxylierte" Hormongruppen. Da von diesen Fraktionen die Herkunft in groben Zügen bekannt ist, versprach man sich wesentliche Hilfe in der ätiologischen Klärung. Nur die Nebennierenrinde bildet die Gruppe der in Stellung 11 oxylierten Androsterone und Ätiocholanolone, während man von der Meinung abkommen mußte, daß Dehydroepiandrosteron sei rein adrenalen Ursprungs. Damit ist die Klärung der Herkunft der nicht in Stellung 11 oxylierten 17-ketosteroide äußerst schwierig geworden. Es scheint jedoch in gewissem Gegensatz zur adrenalen die ovarielle Androsteron-Biosynthese auf Kosten der Ätiocholanolon-Bildung verstärkt zu sein.

MAHESH u. GREENBLATT untersuchten hirsute Frauen auf die Ausscheidung an diesen Hormongruppen hin: (s. Abb. 28).

Gruppe 1: Erhöhte Ausscheidungsrate an 11-deoxy- und 11-oxygenated-17ketosteroids.

Das Verhältnis Androsteron : Ätiocholanolon und 11-hydroxy-androsteron : 11-hydroxy-ätiocholanolon oder 11-keto-ätiocholanolon zeigte keinen Unterschied zu Kontrollpersonen.

Gruppe 2: Hauptsächlich Erhöhung der 11-oxygenated-17-ketosteroids.

Das Verhältnis 11-hydroxy-androsteron : 11-hydroxy-ätiocholanolon plus 11-keto-ätiocholanolon betrug in dieser Gruppe 1,2 statt 0,5 bei den gesunden Frauen. Die Erhöhung des 11-hydroxy-androsteron-Spiegels ließ bei diesen Patientinnen auf eine gesteigerte Sekretion von 17-hydroxy-delta⁴-androstendion durch die Nebennierenrinde schließen.

Da die oxygenated-17-ketosteroids mit sehr wenigen Ausnahmen Metabolite adrenalen Ursprungs sind, scheint bei den Patientinnen der Gruppe 2 die Nebennierenrinde an der erhöhten Androgenausscheidung maßgeblich beteiligt zu sein.

Gruppe 3: Im Wesentlichen alleinige Erhöhung der 11-deoxy-17-ketosteroids.

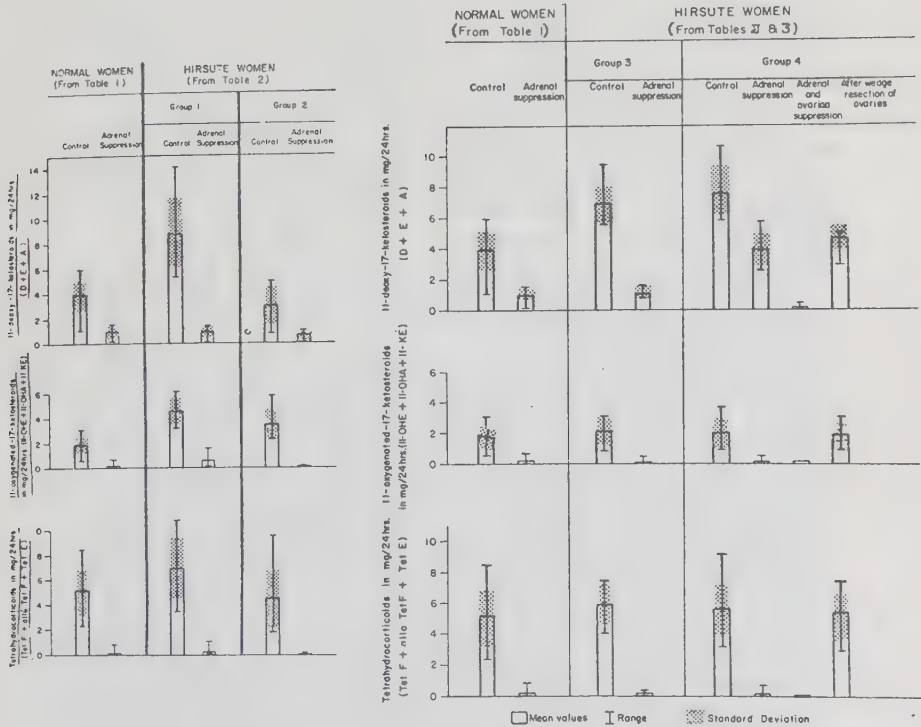
Gruppe 4: Ebenso wie Gruppe 3.

Im Gegensatz zu Gruppe 3, die nach einer Dexamethasongabe eine ausreichend starke Suppression der 11-deoxy-17-ketosteroids aufwies, wurde die Ausscheidungsrate bei der Gruppe 4 nach Dexamethason nur geringfügig erniedrigt gefunden. Daraus kann abgeleitet werden, daß in Gruppe 3 die erhöhte Androgenausscheidungsrate (in Form der 11-deoxy-17-ketosteroids) adrenalen Ursprungs ist, während man sie in der Gruppe 4 auf vermehrte Bildung im Ovar zurückzuführen hat.

Dies wird dadurch noch erhärtet, daß man bei Gruppe 4 nach Gabe von Stilbestrol eine fast vollständige Reduktion der erhöhten 11-deoxy-17-ketosteroidwerte erhält. Eine

Abbildung 28

Urinausscheidung von 11-deoxy-17-ketosteroiden (obere Reihe), 11-oxy-17-ketosteroiden (mittlere Reihe) und Tetrahydrocorticoiden (untere Reihe) bei normalen und hirsuten Frauen. Gruppe I-IV. Erklärung: s. Text.
Aus: MAHESH et al.: Urinary steroid excretion patterns in hirsutism. I.



weitere Bestätigung der ovariellen Genese wird dadurch erbracht, daß nach einer Keilresektion des Ovars ein bedeutender Rückgang der 11-deoxy-17-ketosteroid-Beträge und nach einer Stimulation des Ovars ein beachtlicher Anstieg dieser Hormongruppe zu verzeichnen ist.

Wie MAHESH u. GREENBLATT weisen auch REFORZO-MEMBRIVES darauf hin, daß die Bestimmung der 17-ketosteroid-Werte für die Aufklärung eines Hirsutismus von nur begrenzter Bedeutung ist, jedoch kann man nach ihrer Ansicht aus dieser Bestimmung durchaus Erkenntnisse von statistischer Bedeutung ziehen: Normalerweise müsse man eine Beziehung zwischen den Differenzen der 17-ketosteroid-Beträge vor und nach einer Dexamethason-Belastung und vor und nach einer HCG-Gabe erwarten können: Man darf annehmen, daß Patientinnen mit einer großen Differenz der 17-ketosteroid-Werte vor und nach Dexamethason also einer sehr hohen Suppressionsrate der adrenalen 17-ketosteroide, auch die kleinste Differenz vor und nach einer HCG-Stimulation zeigen. Das Ovar würde damit als Entstehungsort der Androgene ausscheiden.

Wie REFORZO-MEMBRIVES in seinen Untersuchungen zeigen konnte, bestand jedoch bei den Patientinnen mit idiopathischem Hirsutismus und Hirsutismus bei polycystischen Ovarien kein Zusammenhang dieser beiden Differenzen, es lag also keine Beziehung zwischen der adrenalen und der ovariellen Androgenbildung vor. Beide Organe nehmen entweder in gleichem Ausmaß an der Sekretion von Androgenen teil, oder ein Organ überwiegt. Es arbeitet hier jedoch ein Organ nicht auf Kosten des anderen. Es konnten auch hier keine Unterschiede zwischen den Begriffen "polycystische Ovarien" und "idopathischer Hirsutismus" gemacht werden. Wahrscheinlich gibt es fließende Übergänge zwischen Erkrankungen, die mit ovariellen Störungen und Hirsutismus einerseits und adrenalen Störungen und Hirsutismus andererseits einhergehen.

Auch LLOYD u. LOBOTSKY vertreten die Ansicht, es gebe ein Spektrum von Erkrankungen, die von abnormer adrenaler Androgenproduktion - infolge Hyperaktivität, vielleicht auf Grund psychologisch erklärbarer Mechanismen - zu ovarieller Androgenüberproduktion hinführen. Sie fanden eine sehr große Anzahl von Beispielen, daß der Hirsutismus Ergebnis einer Reihe von Kombinationen verschiedener Zusammensetzung und verschiedener Faktoren ist. Als im Prinzip durchaus nützliche Bestimmung für die Klinik sehen sie die Bestimmung der 17-ketosteroide in den Fällen an, in denen es Störungen der Nebennierenrinde wie kongenitale adrenale Hyperplasie oder Tumor abzugrenzen gilt. Doch konnten sie auch zwischen ovariellen und adrenalen Funktionsstörungen unterscheiden: Die 17-ketosteroidwerte eine oder 2 Standardabweichungen über dem Durchschnitt, also größer als 15,3 mg/d, fand man häufiger bei Patientinnen, die keine nachweisbaren ovariellen Störungen besaßen als bei denen mit erkennbarer ovarieller Dysfunktion.

Die Ergebnisse der 17-ketosteroidwerte auf Stimulierung und Suppression geben ebenfalls Veranlassung zur Unterscheidung zwischen adrenalen und ovariellen Erkrankungen. So stiegen diese Ketosteroidbeträge nach einer ACTH-Gabe in der Gruppe des idiopathischen Hirsutismus stärker an als bei Frauen mit polycystischen Ovarien oder den Vergleichspersonen. Beim idiopathischen Hirsutismus wurde unter Dexamethason auch eine größere Suppression der erhöhten 17-ketosteroidbeträge gefunden als in den anderen Gruppen. Man sah beim idiopathischen Hirsutismus also neben dem größten Anstieg der 17-ketosteroidwerte nach ACTH auch die stärkste Suppression nach Dexamethason. Andererseits zeigte die Gruppe mit nachweisbaren ovariellen Schädigungen einen größeren Zuwachs der 17-ketosteroide nach HCG als die Frauen mit idiopathischem Hirsutismus oder die Vergleichspersonen.

Im Prinzip hatten MAHESH u. GREENBLATT eine ähnliche Feststellung getroffen: Die 11-deoxy-17-ketosteroids nahmen unter Östrogen mehr in derjenigen Gruppe ab, deren polycystische Entartung der Ovarien bekannt war, während die Werte der 11-oxygenated-17-ketosteroids unter Dexamethason mehr in den Fällen einer nachweisbaren adrenalen Beteiligung absanken. Ob LLOYD u. LOBOTSKY jedoch in der Gruppe der Frauen mit polycystischen Ovarien 11-deoxy-17-ketosteroids vor sich hatten, konnte nicht festgestellt werden.

Während es Beispiele gab, die ovarielle Erkrankungen ziemlich deutlich von Erkrankungen der Nebennierenrinde unterscheiden ließen, gab es jedoch auch Gegenbeweise: So zeigten zwei Patientinnen mit polycystischen Ovarien mit der stärksten Antwort auf ACTH die geringste Ansprechbarkeit auf Dexamethason und den größten Effekt auf HCG, sodaß sich LLOYD u. LOBOTSKY trotz der allgemeinen Tendenz nicht für eine vollständige Trennung der beiden Krankheitsbilder polycystische Ovarien und idiopathischer Hirsutismus aussprachen.

Der Versuch, die adrenale und die ovarielle Beteiligung an der Androgenüberproduktion durch Stimulations- und Suppressionstests eindeutig festzulegen, führte zu der Überzeugung, daß die Patientinnen in voneinander verschiedene, einheitliche Gruppen eingeteilt werden können. Obwohl man von jeder Gruppe im allgemeinen hätte sagen können, die Nebennierenrinde oder das Ovar sei in der abnormen Hormonproduktion führend, so war es doch nicht möglich, diese Behauptung für die einzelne Patientin aufrecht zu erhalten. So läßt sich doch die Annahme eines kontinuierlichen Spektrums von ovariellen Störungen bis hin zu adrenalen Fehlleistungen in mancher Hinsicht rechtfertigen.

2) Zur Problematik der Testosteron-Bestimmung bei Hirsutismus

Nachdem man in den letzten Jahren die Techniken der Isotopenauswaschung und der Gaschromatographie ergänzen und verfeinern konnte, gelang es auch, das Testosteron, das - bis jetzt bekannte - stärkste androgen wirksame Hormon im Blut und Urin nachzuweisen und quantitativ zu bestimmen.

Wie bei den 17-ketosteroiden kennt man auch hier die möglichen Quellen des Testosterons, es bedeutet jedoch immer noch eine große Schwierigkeit, sie gegeneinander abzugrenzen. Während man beim Stein-Leventhal-Syndrom die vermehrte Produktion den polycystischen Ovarien zuschreibt, führt man sie beim adrenogenitalen Syndrom auf die Nebennierenrindentätigkeit zurück. Bei der Annahme eines kontinuierlichen Spektrums zwischen den Erkrankungen bedeutet es eine große Schwierigkeit, den Anteil eines jeden Organs an der Überproduktion zu bestimmen. Außerdem kommt beim Testosteron noch die Möglichkeit in Betracht, daß es in der Peripherie aus Synthesevorstufen gebildet wird und dadurch die tatsächliche Produktion an Testosteron bei den genannten Bestimmungen überhöht.

Nach HORTON zeigt die Übereinstimmung der beiden Produktionsraten des Testosterons, die einmal nach der Analyse der spezifischen Aktivität des Plasma-Testosterons, zum anderen nach der Bestimmung der Testosteron-Glukuronide im Harn ermittelt wurden, daß annähernd das gesamte Testosteron beim Mann aus direkter Sekretion herrührt. Bei der Frau jedoch sind die Quelle und die Ab- und Umbauvorgänge sehr viel komplexer.

MIGEON, BAULIEU, GURPIDE, LIPSETT u. Mitarbeiter sowie HORTON u. TAIT stellen für eine endokrin gesunde Frau folgende Grundsätze auf:

1. Urin-Testosteron ist nicht der alleinige Metabolit des Plasma-Testosterons.

Der größte Anteil des konjugierten Testosterons (70%) leitet sich vom Plasma-Androstendion her.

2. Die Produktionsrate des Testosterons im Kreislauf beträgt nur 0,3 mg/d, während die vom Urinmetaboliten errechnete Produktionsrate größer als 1mg/d ist.

3. Die wichtigste Vorstufe des Plasma-Testosterons ist das Androstendion. Dieses schwache Androgen hat nach dem Blutspiegel eine Produktionsrate von weniger als 3 mg/d, und eine Umwandlungsrate, von der man annehmen muß, 0,2 mg/d oder zwei Drittel des Plasma-Testosterons rühre von der peripheren Umwandlung des Androstendions her. Die direkte Sekretion von Testosteron beträgt bei einer erwachsenen Frau maximal 50 mikrogramm/d.

4. Die Umwandlungsrate des Dehydroepiandrosterons zu Plasma-Testosteron ist nur sehr gering (kleiner als 1 %). Das bedeutet, daß ausgenommen in Zuständen deutlicher Überproduktion das Dehydroepiandrosteron nur eine winzige Quelle des Plasma-Testosterons ist (15 %).

HORTON stellt die Möglichkeiten für eine gesteigerte Androgenproduktion beim Hirsutismus und bei Virilisation zusammen:

- 1) Gesteigerte Sekretion an Testosteron
- 2) Gesteigerte Sekretion an Androstendion
- 3) Gesteigerte periphere Umwandlung von Vorstufen
- 4) Eine Kombination der obengenannten Punkte

BARDIN u. LIPSTT untersuchten daraufhin Patientinnen mit polycystischen Ovarien und idiopathischem Hirsutismus. Obwohl sie bei den hirsuten Frauen durchschnittlich wesentlich höhere Plasma-Testosteronspiegel fanden

als bei gesunden Frauen, überlappten sich die Durchschnittswerte da einige hirsute Frauen auch normale Testosteronspiegel aufwiesen.

Um die Ab- und Umbauraten des Testosterons näher zu klären, wurden die metabolic-clearance-rates gesunder und hirsuter Frauen bestimmt: Während sie bei den Vergleichspersonen nur 590 l/d betrug, machte sie bei den hirsuten Frauen annähernd 1000 l/d aus.

Nachdem die durchschnittlichen Plasma-Testosteronwerte und die Clearance-Raten bei den hirsuten Frauen deutlich höher lagen, mußten auch die Produktionsraten über der Norm liegen: Dementsprechend fand man keine Patientin, deren Testosteronproduktionsrate den Normwert von 230 mikrogramm nicht überschritten hätte.

Auch die Beträge des Androstendion-Plasmaspiegels, der wichtigsten Vorstufe des Testosterons, waren in der Gruppe der Hirsuten erhöht. Die metabolic-clearance-rate dieses Hormons unterschied sich jedoch nicht deutlich von der gesunder Frauen. Die Clearance-Rate wurde zur gleichen Zeit wie die des Testosterons bestimmt. So zeigen sich in den höheren Beträgen der Testosteron-Clearance bei den hirsuten Frauen allein kennzeichnende Unterschiede im Testosteronmetabolismus zur Gesunden. Im Falle des Androstendions ist dieser Unterschied nicht deutlich.

Mit Hilfe der Clearance und der Umwandlungsrate des Androstendions zu Testosteron war es möglich, den Androstendion-Anteil zu berechnen, der zu Plasma-Testosteron umgebaut wird. Dieser Betrag war in allen Gruppen derselbe.

Da auch die Produktionsraten bekannt waren, konnte auch der vom Plasma-Androstendion herrührende Betrag des Testosterons bestimmt werden. Bei den gesunden Frauen waren es 49 % des Plasma-Testosterons, bei den hirsuten nur 26 %. Der restliche Teil mußte entweder sezerniert

worden sein oder von einer Vorstufe herrühren, die die Testosteronstufe erreicht, ohne in den Androstendion-Pool einzugehen.

Da das Dehydroepiandrosteron nur einen unbedeutenden Anteil der Testosteronvorstufen ausmacht und nur wenig Delta⁵-androstendiol sezerniert wird, scheint die Möglichkeit der Sekretion von Testosteron doch sehr wahrscheinlich zu sein.

Nach den Ergebnissen von BARDIN u. LIPSETT läßt sich zusammenfassend sagen, daß bei Patientinnen mit polycystischen Ovarien und idiopathischem Hirsutismus eine erhöhte Testosteronproduktion besteht. Im allgemeinen ist auch die Androstendionbildung erhöht. Sehr wahrscheinlich ist, daß ein großer Anteil des vermehrten Testosterons entweder vom Ovar oder der Nebennierenrinde sezerniert wird (s. Abb. 29-31).

Abbildung 29 - 31 (umseitig)

Untersuchung bei gesunden Frauen (N), Frauen mit idiopathischem Hirsutismus (IH) und Frauen mit polycystischen Ovarien (PCO):

Plasmaspiegel (Abb.29), Produktionsraten (Abb.30) und metabolic-clearance-rate (Abb.31) von Testosteron und Androstendion.

Säulenhöhe = Mittelwert, senkrechte Striche = 2-Sigma-Bereich, schwarze Punkte = Extremwerte. Anzahl der Probanden am Fuß der Säulen.

Aus: BARDIN u. LIPSTT: Testosterone and androstendione production and interconversion rates in hirsute women.

Abbildung 29

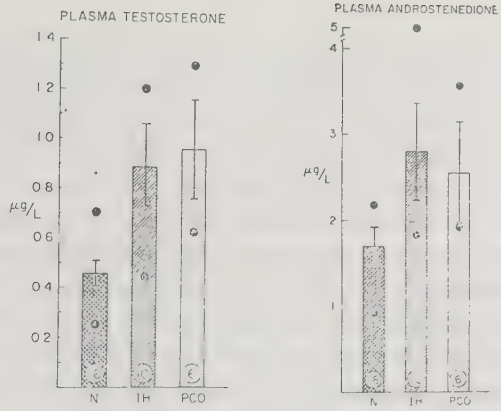


Abbildung 30

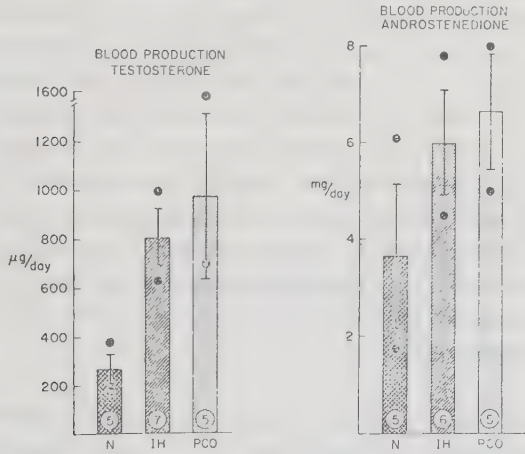
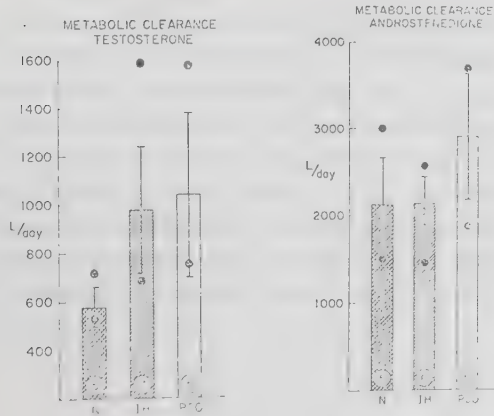


Abbildung 31



Um zu klären, ob beim Hirsutismus die Sekretionsrate vergrößert ist, oder der Abbau bzw. die Elimination des Testosterons verzögert ist, führten ARNOLD u. RICHTER folgenden Versuch durch:

Sie verabreichten gesunden und hirsuten Frauen einen Testosteronstoß von 50 mg freiem Testosteron i.m. Der 24-Stunden-Urin wurde zwei Tage vorher und nachher gesammelt und auf die 17-ketosteroide hin geprüft.

Sowohl bei den gesunden wie auch den hirsuten Frauen war die Gesamtausscheidung am Tag der Testosterongabe stark erhöht, am folgenden Tag in den meisten Fällen bereits wieder im Ausgangsbereich. Damit war gezeigt, daß bei den Patientinnen der Abbau nicht verzögert vor sich ging. Man kann wohl eine verstärkte Sekretion der Nebennierenrinde oder des Ovars annehmen.

Gleichzeitig konnte untersucht werden, ob das Testosteron in Östrogene umgewandelt wird. Es wurden jedoch keine Besonderheiten der Östrogenausscheidung beobachtet, sodaß man annehmen darf, daß nur weniger als 1% in Östrogene übergeführt werden (Versuche an einer trächtigen Stute mit C-14-markiertem Testosteron). Dies hatte man bereits bei der Testosteronbehandlung des Mammacarcinoms beobachtet.

AAKVAAG u. VOGT konnten nach einer Östrogengabe bei hirsuten Frauen einen Abfall des Plasma-Testosteronspiegels feststellen. Diese Verringerung war in jedem Falle vorhanden, ob mit dem Östrogen gleichzeitig Dexamethason gegeben wurde oder nicht. Also mußte das Ovar Ursache der Testosteron-Überproduktion sein. Dafür sprach auch die gleichzeitig nachzuweisende Verringerung von Androsteron und Ätiocholanolon im Urin.

Nach MOTTA et al. ändern die Östrogene die Hypophysenfunktion im Hinblick auf den Rückkopplungsmechanismus der Corticosteroide und hemmen daher wohl auch (nach GOLDMAN) die 3-beta-hydroxy-steroiddehydrogenase, die für die Biosynthese der Steroidhormone wesentlich ist.

Da man während der Östrogen-Applikation eine vermehrte Dehydroepiandrosteron-Ausscheidung festgestellt hatte, kann man damit rechnen daß das Östrogen eine Hemmung auch dieses Enzymsystems bewirkt.

3) Verschiedene Einzeluntersuchungen.

a) Venenkatheterisierung von Ovar und Nebenniere.

Wie aus der Besprechung der Funktionstests hervorgeht, kann eine Trennung von adrenalem und ovariellen Hirsutismus nicht mit letzter Sicherheit vollzogen werden. KIRSCHNER u. JACOBS führten deshalb Katheterisierungen der Ovarial- und Nebennierenvenen durch und bestimmten die Testosteron- und Androstendionkonzentration: In 9 der 13 hirsuten Frauen war das Ovar die Hauptbildungsstätte des Androgens (direkte Sekretion von Testosteron und/oder Androstendion, welches im peripheren Blut zu Testosteron umgebaut wurde). In den übrigen 4 Fällen rührten die Androgene sowohl von den Ovarien als auch von der Nebennierenrinde her. Nach einer Dexamethason-Suppression sanken Plasma-Testosteron - und Plasma-Androstendionspiegel der 4 letztgenannten Patientinnen deutlich ab, allerdings zeigten auch 3 der 9 Frauen mit ovariellen Hirsutismus einen deutlichen Rückgang ihrer Hormonproduktion.

Nach diesen Untersuchungen ist demnach das Ovar Hauptsitz der Androgenproduktion hirsuter Frauen. Gleichzeitig wurde gezeigt, daß die Suppressionstests mit Dexamethason in der ätiologischen Differenzierung des Hirsutismus irreführend sein können, weil sie keine sichere Organlokalisation erlauben.

b) Ungebundenes Testosteron.

ROSENFELD ging der Frage nach, ob beim Hirsutismus das Testosteron möglicherweise vermehrt in freier, d.h. nicht an Globulin gebundener Form vorliegt: Während das Gesamt-Testosteron in nur 35 % der hirsuten Frauen erhöht war, war es das ungebundene Testosteron in 60 %. Damit ließe sich vielleicht die häufig beobachtete Erhöhung der Testosteronproduktion und der

metabolic-clearance (BARDIN u. LIPSETT) erklären. Ursache des vermehrt freien Testosterons war bei ROSENFELD eine verminderte Menge an Testosteron-bindendem Globulin, wie er in 60 % der hirsuten Frauen nachweisen konnte. Möglicherweise ist der Grund dafür bei den einzelnen Formen des Hirsutismus verschieden.

Wahrscheinlich konkurrieren 17-beta-hydroxysteroid mit dem Testosteron um das Globulin: In 75 % der hirsuten Frauen mit erhöhtem freiem Testosteron wurden erhöhte 17-beta-hydroxysteroid-Spiegel gefunden. Es besteht zudem noch die Möglichkeit, daß ein erniedrigter Titer an Testosteron-bindendem Globulin durch eine Erhöhung von ungebundenem Nicht-Testosteron der 17-beta-hydroxysteroid-Gruppe bedingt ist. Als Beweis hierfür könnte das im Plasma hirsuter Frauen nachgewiesene unkonjugierte Dihydrotestosteron (SIITERI; ITO u. HORTON; SAEZ, MORERA u. BERTRAND) und das Androstandiol (MAUVAIS-JARVIS u. BAULIEU) angesehen werden.

Nach VERMEULEN u. VERDONCK waren bei hirsuten Frauen die Spiegel an freiem Testosteron und Gesamt-Testosteron im Plasma sehr unterschiedlich, jedoch war das ungebundene Testosteron häufiger erhöht als das Gesamt-Testosteron.

c) Androstandiol

Wie oben erwähnt, ist Androstandiol als 17-beta-hydroxysteroid Konkurrent um das Testosteron-bindende Globulin und damit möglicher Faktor in der Hirsutismusgenese. MAUVAIS-JARVIS und Mitarbeiter stellten bei Frauen mit idiopathischem Hirsutismus eine erhöhte Ausscheidungsrate an Androstandiol fest (88 ± 30 mikrogramm/24 h). Sie lag damit im Bereich der Ausscheidung gesunder Männer, während die Testosteronausscheidung im Normbereich gesunder Frauen lag (9 ± 4 mikrogramm/24 h). Diese Erhöhung beruht wohl auf einer gesteigerten Metabolisierung von Testosteron oder anderen androgenen

Vorstufen zu Androstadiol in außerhepatischem Gewebe.

d) Dihydrotestosteron

ITO u. HORTON untersuchten den Dihydrotestosteron-Spiegel im Plasma gesunder und hirsuter Frauen. Während sich zwischen Männern und Frauen ein signifikanter Unterschied der Dihydrotestosteronwerte fand, allerdings geringer als beim Testosteron, ließ sich bei hirsuten Frauen eine breite Streuung nachweisen.

Hierfür kommen folgende Ursachen in Betracht:

- Primär erhöhter Testosteronspiegel
- Primär erhöhter Dihydrotestosteronspiegel
- Kombiniertes Anstieg beider Hormone.

Nach WILSON und Mitarbeitern stellt das Dihydrotestosteron ein wirksames Androgen der Peripherie dar, zumindest bestimmter Gewebe. In Prostata und Samenbläschen konnte dieses Hormon als Testosteronmetabolit in großer Menge nachgewiesen werden.

WILSON u. WALKER nahmen an, eine Umwandlung von Testosteron zu Dihydrotestosteron könne sich in der menschlichen Haut vollziehen.

Auch nach TREMBLAY et al. ist das Plasma-Dihydrotestosteron ein Index der Umwandlungsrate in Endorganen, nicht jedoch in der Leber. Schließlich ist noch zu erwägen, ob das Dihydrotestosteron nicht von den Gonaden oder der Nebennierenrinde direkt sezerniert werden kann.

e) Antiandrogene:

Verschiedene Versuche zur Therapie des Hirsutismus wurden unternommen; der jüngste und wohl am meisten erfolgversprechende ist die Erprobung von Antiandrogenen: ZARATE, MAHESH u. GREENBLATT sahen einen günstigen Behandlungserfolg bei hirsuten Frauen mit dem Antiandrogen 17-alpha-methyl-B-nortestosteron. Nach

1,5 bis 2 Monaten ließ der Bartwuchs merklich nach, die 17-ketosteroide blieben jedoch unverändert.

Keinen derartigen Erfolg konnte GÖBEL bei 16 hirsuten Patientinnen mit Cyproteron verzeichnen. Zwar zeigte die Ausscheidung von 17-ketosteroiden und Dehydroepiandrosteron nach 4-monatiger Behandlungsdauer einen Rückgang, jedoch bestand noch keine Signifikanz.

VAN WAYEN u. VAN DEN ENDE hingegen konnten durch eine kontinuierliche Therapie mit Cyproteronacetat gute oder ausreichende Resultate erzielen.

LEBEAN u. VOKAER erzielten ebenfalls äußerst zufriedenstellende klinische Erfolge. Bei 14 hirsuten Frauen wurde eine alternierende Behandlung mit Cyproteronacetat und Äthinylöstradiol durchgeführt. Der Plasma-Testosteronspiegel sank meistens merklich ab, während sich die Urin-17-ketosteroide erwartungsgemäß änderten.

C. ZUSAMMENFASSUNG

Hinter dem Begriff Hirsutismus verbergen sich mehrere, voneinander verschiedene Endokrinopathien. In der vorliegenden Arbeit wird der Versuch unternommen, biochemische Verfahren in der Differentialdiagnostik des Hirsutismus zusammenzustellen und ihre Aussagekraft zu werten.

Einleitend wird ein Überblick über die verschiedenen pathogenetischen Mechanismen gegeben, die das Symptom Hirsutismus hervorrufen können. Bereits hier taucht das Problem der Mischformen mit resultierender Vielgestaltigkeit auf, das keine strenge Einteilung in ein "entweder-oder" zuläßt, sondern die Berücksichtigung der individuellen Einzelkomponenten verlangt.

Im Hauptteil der Arbeit werden die verschiedenen Hormongruppen untersucht, die für die Entwicklung eines Hirsutismus von Bedeutung sein können. Es werden Physiologie, Metabolismus und Pathophysiologie dieser Hormone skizziert, wobei auf die enge Durchflechtung mit anderen Hormongruppen hingewiesen wird. Wegen ihrer besonderen Bedeutung wird auf die Bestimmung und Aussagekraft der 17-Ketosteroide und des Testosterons näher eingegangen, wobei sich in der Literatur oftmals widersprüchliche Ergebnisse finden. Auch die weniger gebräuchlichen Verfahren bzw. Hormonanalysen werden aufgeführt.

Die klassischen Funktionstests wie Stimulationstest und Suppressionstest mit ihren verschiedenen Modifikationen werden beschrieben und in ihren Ergebnissen verglichen. Dabei ließ die Vielzahl der Verfahren, die Heterogenität des Patientenguts und die Inkonstanz der Ergebnisse eindeutige vergleichbare Aussagen und Schlußfolgerungen nicht zu.

Abschließend sei noch einmal darauf hingewiesen, daß eine strenge Unterteilung in adrenalen, ovariellen und idiopathischen Hirsutismus nicht aufrecht erhalten werden kann. Vielmehr scheint es fließende Übergänge zu geben, wobei pathogenetisch meist eines der endokrinen Organe überwiegt.

Beim "idiopathischen Hirsutismus" schließlich handelt es sich um einen Sammelbegriff für zur Zeit noch nicht eindeutig differenzierbare endokrine Störungen mit Hirsutismus.

LITERATURNACHWEISE

(Autorennamen in alphabetischer Reihenfolge)

- 1 AAKVAAG A.; VOGT J.H.; FYLLING P.
Plasma and urinary androgens in hirsute women during
adrenal and ovarian suppression.
Acta endocrin.: 64,103; (1970)
- 2 ACEVEDO H.F.; CORRAL-GALLARDO J.
J.clin. Endocr.: 25, 1675; (1965)
zit. n. FRANCE u. KNOX
- 3 ARNOLD M.; RICHTER R.H.H.
Hormonausscheidung bei normalen und hirsuten Frauen
nach Testosteronbelastung.
Gynaecologia: 156,2-6; (1963)
- 4 BARDIN C.W.; LIPSETT M.B.
Testosterone and androstendione production and
interconversion rates in hirsute women.
Testosterone, TAMM J.
Thieme Verl. Stuttgart (1968)
- 5 BARTELHEIMER; JORES
Klinische Funktionsdiagnostik
Thieme Verl. Stuttgart (1967)
- 6 BAYLISS R.J.S.; STEINBECK A.W.
Brit. med. J.: 1,486; (1954)
zit. n. KARL
- 7 BIERICH J.R.; KERSTEN J.
Klin. Wschr.: 37,914; (1959)
zit. n. KARL
- 8 BIRKE G.; DICZFALUSY E.; PLANTIN L.
J. clin. Endocrin.: 18,736; (1958)
zit. n. KARL
- 9 BISHOP P.M.F.
Aus: BOWES: Modern trends in obstetrics and gynecology
series, 351.
Butterworth Verl. London (1955)
- 10 BISSELL G.W.; WILLIAMS R.H.
Ann. Int. Med.: 22,773; (1945)
zit. n. GÖBEL

- 11 BONDY Ph. K.; UPTON G.V.
Proc. Soc. Exp. Biol.: 94,585;(1957)
zit. n. KARL
- 12 BROOKS R.V.; PRUNTY F.T.G.
J. Endocr.: 21,262;(1960)
zit. n. GÖBEL
- 13 BUSCH I.E.; SWALE J.; PATTERSON J.
Biochem. J.: 62,16;(1956)
zit. n. KAISER, KARL, DAUME
- 14 CHRISTY N.P.; WALLACE E.Z.; JAILER J.W.
J. Clin. Invest.: 34,899;(1955)
zit. n. KARL
- 15 DELLER J.J.; MAJOR; et al.
Testosterone metabolism in idiopathic hirsutism
Ann. Int. Med.: 63,3,369;(1965)
- 16 DIGNAM W.J.; PION R.J.; LAMB E.J.; SIMMER H.H.
Acta Endocr.: 45,254;(1964)
- 17 DORFMAN R.I.
Recent Progr. Hormon Res.: 9,5;(1954)
zit. n. KAISER, KARL, DAUME
- 18 DORFMAN R.I.; HAYANO M.; HAYNES R.; SAVARD K.
Ciba Found. Coll. Endocr.: 7,191;(1953)
zit. n. KAISER, KARL, DAUME
- 19 DYRENFURTH I.; BLAIR A.J.; BECK J.C.; VENNING E.H.
J. Clin. Endocr.: 20,735;(1960)
zit. n. KARL
- 20 EIK-NES K.; SANDBERG A.A.; MIGEON C.J.; TYLER F.H.;
SAMUELS L.T.
J. Clin. Endocr.: 15,13;(1955)
zit. n. KARL
- 21 FARE DIN I.; JAMES W.L.; JULESZ M.
Magyar Dermat. Társulat Endokrinológiai Anketja
dec 17 (1966)
zit. n. VADASZ et al.
- 22 FARE DIN J.; SZARVAS F.; TOTH I.; DAVID M.A.; JULESZ M.
Pregnantriol studies in hirsutism and other endocrine
diseases.
Acta med. acad. sci. hung.: 20,3,327;(1967)
- 23 FARMER T.A.; HILL S.R.; PITTMAN J.A.; HEROLD J.W.
J. Clin. Endocr.: 21,433;(1961)
zit. n. KARL

- 24 FELBER J.P.; REDDY W.J.; SELENKOW H.A.; THORN G.W.
J. Clin. Endocrin.; 19,895;(1959)
zit. n. KARL
- 25 FORCHIELLI E.; SORCINI C.; NIGHTINGALE M.; BRUST N.;
DORFMAN R.I.
Analyt. Biochem.:5,416;(1963)
- 26 FOTHERBY K.
J. Endocr.: 25,19;(1962)
zit. n. FAREDIR et al.
- 27 FOTHERBY K.; LOVE D.N.
J. Endocr.: 21,129;(1960)
zit. n. FAREDIR et al.
- 28 FRANCE J.T.; KNOX B.S.
Urinary excretion of testosterone and epitestosterone
in hirsutism
Acta endocr.:56,177;(1967)
- 29 FRÖSCH E.R.; RENOLD A.E.; THORN G.W.
Schweiz. Med. Wschr.: 89,623;(1959)
zit. n. KARL
- 30 GELLER J.; GABRILOVE J.L.; SOFFER I.J.
J. Clin. Endocr.: 17,390;(1957)
zit. n. KARL
- 31 GÖBEL P.
Nebennierenrinde und Hirsutismus der Frau
Therapiewoche: 18,729;(1968)
- 32 GOLDMAN A.S.
J. Clin. Endocr.: 27,325;(1967)
zit n. AAKVAAG
- 33 GYÖRY Gy.
Határterületi differenciáldiagnosztika
Medicina: 328;(1966)
- 34 HORTON R.
Aus: Testosterone, TAMM J.
Androgen dynamics in women with virilisation
Thieme Verl. Stuttgart (1968)
- 35 HOWAX G.
Arch. Neurol. Psychiatr.: 35,215;(1936)
zit. n. GÖBEL
- 36 HUIS IN 'T VELD L.G.
The neutral 17-ketosteroid excretion during the
menstrual cycle
Acta endocr.: 33,494;(1960)

- 37 HUSMANN F.
Differentialdiagnose und Therapie des Hirsutismus
Münch. med. Wschr.: 109,41,2124;(1967)
- 38 ISMAIL A.A.A.; DAVIDSON D.W.; KIRKHAM K.E.; LORAINÉ J.A.
Studies on sex hormone excretion in normal and
hirsute women.
Acta endocr.: 61,283-292;(1969)
- 39 ITO T.; HORTON R.
Dihydrotestosterone in humal peripheral plasma.
J. Clin. Endocr.: 31,362;(1970)
- 40 ITO T.; HORTON R.
Proceedings of the 52nd meeting of the endocrine
society, June 12 1970, St. Louis.
- 41 JENKINS D.; FORSHAM P.H.; LAIDLAW W.J.; REDDY W.J.;
THORN G.W.
Am. J. Med.: 18,3;(1955)
zit. n. KARL
- 42 JULESZ M.; FAREJIN I.; TOTI I.
a Magyar Dermatologiai Társulat Endokrinologiai
Ankétja, 1966, dec. 17
zit. n. VADASZ et al.
- 43 KAISER R.; KARL H.J.; DAUMEN E.
Zyklusstörungen und Hirsutismus.
Geb.Hilfe u. Frauenheilk.: 7,593;(1963)
- 44 KARL H.J.
Die Funktion der Nebennierenrinde bei Frauen mit
Hirsutismus und Cyclusstörungen.
Klin. Wschr.: 13,634-640;(1960)
- 45 KARL H.J.
Unveröffentlichte Zusammenstellung, persönliche Mitteilung.
- 46 KIRSCHNER M.A.; JACOBS J.B.
Combined ovarian and adrenal vein catheterization
to determine the sites of androgen overproduction
in hirsute women.
J. Clin. Endocr.: 33,199;(1971)
- 47 KORENMAN S.G.; KIRSCHNER M.A.; LIPSETT M.B.
Testosterone production in normal and virilized
women and in women with the Stein-Leventhal-Syndrome
or idiopathic hirsutism.
J.Clin.Endocr.: 25,6,798;(1965)
- 48 KORENMAN S.G.; LIPSETT M.B.
J. clin. Invest.: 43,2125;(1964)
zit. n. FRANCE u. KNOX

- 49 KUCERA F.; SAREMBE B.
Zur Differentialdiagnose des Hirsutismus.
Dtsch. Gesd.Wes.: 22,60;(1967)
- 50 LANDON J.; JAMES V.H.T.; CRYER R.J.; WYNN V.;
FRANKLAND A.W.
J. Clin. Endocr.: 24,1206;(1964)
zit. n. KARL
- 51 LEBEAN M.; VOKAER R.
Treatment of hirsutism and acne by an inverted
sequential administration of antiandrogen and estrogen.
J. Gynecol. obstet. biol. Reprod.: 1,7,715-721;(1972)
- 52 LEYTON O.; TURNBULL H.; BRATTON A.
Brit. J. Path. Bact.: 34,635;(1931)
zit. n. GÖBEL
- 53 LLOYD C.W.; LOBOTSKY J.; SEGRE E.J.; KOBAYASHI T.
TAYMOR M.L.; BATT R.E.
Plasma testosterone and urinary 17-ketosteroids in
women with hirsutism and polycystic ovaries.
J.Clin. Endocr.: 26,3,314;(1966)
- 54 LLOYD C.W.; MOSES A.M.; LOBOTSKY J.; KLAIBER E.L.
MARSHALL L.D.; JACOBS R.D.
Studies of adrenocortical function of women with
idiopathic hirsutism. Response to 25 units of ACTH.
J. Clin. Endocr.: 23,5,413-418;(1963)
- 55 LOPEZ J.M.; MIGEON C.J.; JONES G.E.S.
Hirsutism and evaluation of the dexamethasone
suppression and chorionic gonadotropin stimulation test.
Amer. J. Obst. Gyn.: 98,6,749;(1967)
- 56 MAHESH V.B.; GREENBLATT R.B.
Physiology and pathogenesis of the Stein-Leventhal-Syndrome.
Nature: 191,888;(1961)
- 57 MAHESH V.B.; GREENBLATT R.B.; AYDAR C.K.; ROY S.
PUEBLA R.A.; ELLEGOOD J.A.
Urinary steroid excretion patterns in hirsutism.
J. Clin. Endocr.: 24,1283;(1964)
- 58 MANSUWAN K.; KALANT N.
Urinary excretion of testosterone in idiopathic
hirsutism.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med.: 119,911;(1965)
- 59 MAUVAIS-JARVIS P.; BAULIEU E.E.
J.Clin.Endocr.: 25,1167;(1965)
zit. n. ROSENFELD

- 60 MAUVAIS-JARVIS P.; CHARRANSOL G.; BOBAS MASSON F.
Simultaneous determination of urinary androstenediol
and testosterone as an evaluation of human androgenicity.
J. Clin. Endocr.: 36,3,452-459;(1973)
- 61 MEYER A.E.
Funktionsabläufe unter emotionellen Belastungen.
Symposium Wien 145-153;(1963)
- 62 MOTTA M.; FRASCHINI F.; PIVA F.; MARTINI L.
Aus: JAMES V.H.T and LANDON J.: The investigation
of hypothalamic-pituitary-adrenal function.
Cambridge University Press: 3;(1968)
- 63 NETTER A.; LUMBROSO P. et al.
Aus: CANADELL: Endocrinologiae progressus, 373;(1961) Barcel.
- 64 DE NICOLA A.F.; DOREMAN R.I.; FORCHIELLI E.
Steroids: 7,351;(1966)
zit. n. FRANCE u. KNOX
- 65 PHILIPP E.; STANGE H.H.
Wien. klin. Wschr.: 71,563;(1959)
zit. n. PLATE
- 66 PLATE W.P.
Das Stein-Leventhal-Syndrom.
Arch.Gynäk.: 198, 453;(1963)
- 67 PRADER A.
Der idiopathische Hirsutismus.
Aus: LABHARD: Klinik der Inneren Sekretion
Springer Verl. Berlin, Göttingen 1957
- 68 PRUNTY F.T.G.
Hirsutism, virilism and apparent virilism and their
gonadal relationship.
J. Endocr.: 38,85-103;(1967)
- 69 REFORZO-MEMBRIVES J.; ROCCA D.Z.; ENRIORI C.L.; MAZZA S.C.
Adrenal and ovarian Tests in female hirsutism.
Acta endocr.: 55,685-696;(1967)
- 70 REISERT P.M.
Hirsutismus.
Med. Klin.: 55,40,1767;(1960)
- 71 ROMANOFF E.B.; HUDSON P.; PINCUS G.
J. Clin. Endocr.: 13,1546;(1953)
zit. n. KAISER, KARL, DAUME
- 72 ROSENFELD R.
Plasma testosterone binding globulin and indexes of
the concentration of unbound plasma androgens in
normal and hirsute subjects.
J. Clin. Endocr.: 32,717;(1971)

- 73 SAEZ J.; MORERA A.M.; BERTRAND J.
Proceedings of the 52nd Meeting of The Endocrine
Society, June 12, 1970, St. Louis (Abstract 76)
- 74 SCHUBERT K.; WEHRBERGER K.; FRANKENBERG G.; IGEL H.
Progesteron und alpha, beta-ungesättigte Steroidketone
der C 19-Reihe im Harn bei Patientinnen mit Hirsutismus.
Acta biol. med. germ.: 18,4,551;(1967)
- 75 SCHWARTZ J.H.
Psychiat. Quart.: 16,281;(1942)
zit. n. GÖBEL
- 76 SHORT R.V.
Biochem. Soc. Symp.: 18,59;(1960)
zit. n. KAISER, KARL u. DAUME
- 77 SHORT R.V.
Brit. med. J.: 17,1724;(1961)
zit. n. KAISER, KARL u. DAUME
- 78 SHORT R.V.
J. Endocr.: 24,359;(1962)
zit. n. KAISER, KARL u. DAUME
- 79 SIITERI P.K.
Aus: GUAL u. EBLING: Progress in Endocrinology,
Excerpta Med. International Congress Series: 184,476;(1969)
- 80 SIMMER H.
Androgene polycystischer Ovarien und Hirsutismus.
Deu. med. Wschr.: 35,1662;(1963)
- 81 SIMMER H.; HILLEMANN H.G.
Arch. Gynäk.: 196, 541;(1961)
zit. n. KAISER, KARL, DAUME
- 82 SOFFER L.J.; DORFMAN R.I.; GABRILOVIC J.L.
The human adrenal gland.
Lea u. Febinger Verl. Philadelphia 1961.
- 83 STAEMMLER H.J.; SACHS L.
Papierchromatographische Fraktionierung der C 17-
Ketosteroidoide bei Ovarialinsuffizienz und verschiedenen
Formen der Maskulinisierung.
Arch. f. Gynäk.: 197, 612-658;(1963)
- 84 STERBA R.; STURMA J.
Neue Aspekte in der Diagnostik, Therapie und Klassi-
fikation des Stein-Leventhal-Syndroms.
Zbl. Gynäk.: 85,879;(1963)
- 85 TAMM J.
Testis. Aus: SIEGENTHALER: Klinische Pathophysiologie.
Thieme Verl. Stuttgart 1970

- 86 TAMM J.
Verh. Dtsch. Ges. inn. Med.: 73,481;(1967)
zit. n. GÖBEL
- 87 TAMM J.; VOIGT K.D.
The effect of metopirone on the urinary excretion
of testosterone and epitestosterone in normal males
treated with HCG or cyproterone and in hirsute females.
Acta endocr.: 67,151-158;(1971)
- 88 TREMBLAY R.R.; BEITINS I.Z.; KOWARSKI A.; MIGEON C.J.
Measurement of plasma dihydrotestosterone by
competitive protein-binding analysis.
Steroids: 16,1,29;(1970)
- 89 VADASZ E.; DEBRECZENI M; NAGY T.
Zur Differentialdiagnose des Hirsutismus.
Zschr. Haut-Geschl.-Krkh.: 7 ,43;(1968)
- 90 VAN WAYEN R.G.A.; VAN DEN ENDE A.
Clinical pharmacological investigation of cyproterone
acetate.
Gynec. invest.:2,1-6; 282-289;(1971)
- 91 VERMEULEN A.; VERDONCK L.
Some studies on the biological significance of free
testosterone.
J. Steroid biochem.: 3/3, 421-426;(1972)
- 92 VOIGT K.D.; ORIOL-BOSCH A.; TAMM J.
Klin. Wschr.: 38,206;(1960)
zit. n. KARL
- 93 WARREN J.C.; SALHANICK H.
J. clin. Endocr.: 21,1218;(1961)
zit. n. PLATE
- 94 WENNEMANN J.; NOCKE W.; BUCHHOLZ R.
Über die Ausscheidung von Keimdrüsenhormonen,
Nebennierenrindensteroiden und hypophysären Gonado-
tropinen beim Stein-Leventhal-Syndrom.
Arch.f. Gynäk.: 198,497;(1963)
- 95 WIELAND R.G.; MAYNARD D.E.; HAMWI G.J.
Urinary testosterone in some endocrine disorders.
Amer. J. Obst. Gynec.: 94,6,806-812;(1966)
- 96 WILSON J.D.; GLOYNA R.
Recent Progr. Horm. Res.: (in press)
zit. n. ITO u. HORTON
- 97 WILSON J.D.; WALKER J.D.
J. Clin. Endocr. and Metab.: 48,371;(1969)
zit. n. TREMBLAY et al.
- 98 WOOD J.B.; FRANKLAND A.W.; JAMES V.H.T.; LONDON J.
Lancet: 243,(1965 I)
zit. n. KARL
- 99 ZANDER J.
Steroids in the human ovary.
J. Biol. Chem.: 232,117;(1958)

- 100 ZARATE A.; MAHESH V.B.; GREENBLATT R.B.
J. Clin. Endocr.: 26, 1394;(1966)
zit. n. GÜBEL
- 101 v. ZERSSEN D.
Zur Ätiologie und Pathogenese des gewöhnlichen
Hirsutismus
Schweiz. Med. Wschr.: 90,47,1333;(1960)

Herrn Prof. Dr. med. H.J. Karl sei an dieser Stelle
für seine Anregungen und sein Entgegenkommen bei der
Erstellung dieser Arbeit gedankt.

LEBENS LAUF

Am 18. Februar 1945 wurde ich als Tochter von Alfred
und Anna Pollak in Bennisch geboren.
Im Herbst 1965 legte ich das Abitur am Realgymnasium
in Icking ab . Im gleichen Jahr nahm ich das Studium
der Medizin an der Ludwig Maximilians-Universität München
auf, das ich im Jahre 1971 mit dem Staatsexamen beendete.
Seit 1972 bin ich mit Dr. med. Hubert Nießen verheiratet.
Zur Zeit bin ich auf der Inneren Abteilung des Kreis-
krankenhauses Burghausen als Assistenzarzt tätig.

